



**Valdemar Jorge Borges da Costa Figueira**

Licenciado em Química Aplicada – ramo Química Orgânica

**Síntese de Algicidas da Família da  
Bacilamida  
e  
Rearranjos de Dióximas-1,3 Cíclicas com  
vista a Dessimetração Funcional**

Dissertação para obtenção do Grau de Doutor  
em Química Orgânica

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Ana Maria Félix Trindade Lobo,  
Professora Catedrática, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Dr. Manuel Luís Magalhães Nunes da Ponte,  
Professor Catedrático, FCT-UNL

Arguentes: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Lucinda Vaz dos Reis,  
Professora Associada, UTAD  
Prof. Dr. Pedro Paulo de Lacerda e Oliveira Santos,  
Professor Auxiliar, IST-UTL

Vogais: Prof. Dr. Artur Manuel Soares da Silva,  
Professor Catedrático, UA  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Maria Félix Trindade Lobo,  
Professora Catedrática, FCT-UNL  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Maria Ferreira da Costa Lourenço,  
Professora Auxiliar, FCT-UNL



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Agosto 2012**

Síntese de Algicidas da Família da Bacilamida  
e  
Rearranjos de Dióximas-1,3 Cíclicas com vista a  
Dessimetrização Funcional

- “copyright”: Valdemar Jorge Borges da Costa Figueira  
Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Universidade Nova de Lisboa

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## Agradecimentos

À **Professora Doutora Ana Maria Lobo**, orientadora da tese, pela sua constante disponibilidade para a discussão, sempre pautada pelo rigor e disciplina científicos, valores que me incutiu e pelos quais se rege um investigador. Pela sua paciência e perseverança nas (tantas!) situações complicadas.

Ao **Professor Doutor Sundaesan Prabhakar**, “co-orientador” da presente tese, pela qualidade com que orientou cientificamente todo o trabalho desenvolvido e pela forma entusiasta e criativa com que me fez encarar a Química Orgânica.

Às **Professoras Doutoras Luísa Ferreira, Paula Branco, Ana Lourenço e Manuela Pereira**, pelas discussões, pelos conselhos, pela amizade e alegria que tornaram o ambiente de trabalho sempre aprazível.

À **Dona Margarida Patrício** e à **Dona Fernanda Alves** por todo o apoio laboratorial, sempre pronto e dedicado. E pelo carinho constante com que sempre me trataram.

À **Dra. Rosário Caras-Altas** por toda a dedicação e prontidão nas análises de espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Pela amizade demonstrada e pelos divertidos momentos de convívio.

À **Professora Doutora Concepción González-Bello** da Universidad de Santiago de Compostela pela espectroscopia de raios-X.

Ao **Doutor Paulo Pereira**, do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, pelo interesse no desenvolvimento da parte de actividade de biológica do projecto.

À **Doutora Maria Manuel Marques**, ao **Doutor Ricardo Mendonça** e ao **Doutor Vasco Bonifácio** pela amizade e constante optimismo, que tornaram todas as adversidades químicas e não-químicas suportáveis.

Ao **Doutor Ravi Varala**, um colega e um amigo, pela constante motivação e apoio.

Aos **Doutores Paulo Glória e Mário Gomes**, à **Doutora Susana Gaudêncio**, ao **Doutor Luís Pinto**, à **Mestre Luísa Carvalho**, à **Mestre Mónica Estevão**, à **Doutora Filipa Siopa**, e ao **Artur Bento**, pelo excepcional ambiente de trabalho, pela entreaajuda e pela amizade.

À **Fundação Para a Ciência e a Tecnologia** pelo financiamento do trabalho através da Bolsa de Doutoramento SFRH / BD / 16932 / 2004.

Aos meus **Pais**, à minha **Avó** e aos meus **Amigos**, pelos incondicionais apoio e incentivo que me ajudaram a terminar esta dissertação.

À **Mestre Ana Marta Diniz** por todo o apoio na obtenção de tantas e tantas referências bibliográficas.

Ao **Ricardo Peralta** pelo apoio incondicional, por me aturares e por estares sempre, sempre presente. Não me largaste a mão. Obrigado.

Ao meu **Avô** e ao meu **Tio** por terem sido os mais entusiastas quanto a este meu projecto; onde quer que estejam, esta tese é também vossa.

## Resumo

A primeira síntese publicada na literatura do produto natural algicida bacilamida encontra-se descrita na primeira parte desta dissertação, bem como a de novos derivados sintéticos daquela funcionalizados na posição 5 do anel indólico. A estratégia de síntese, envolvendo o acoplamento de diferentes triptaminas com anidridos mistos derivados do ácido 4-2-acetil-tiazole-carboxílico, permitiu a formação das diferentes bacilamidas com rendimentos que variam entre 40% e 80%. Como produtos laterais da reacção, resultantes do ataque nucleófilo da amina primária das triptaminas ao carbonilo do grupo activador, foram obtidas as correspondentes pivalamidas.

As actividade e especificidade biológicas das diferentes bacilamidas substituídas obtidas para diferentes tipos de cianobactérias e microalgas foram demonstradas em ensaios biológicos, realizados no âmbito da colaboração com investigadores do Instituto Nacional de Saúde.

A síntese da forma racémica do produto natural bacilamida B foi também conseguida a partir da bacilamida com rendimento elevado por redução do carbonilo do anel tiazólico.

Na segunda parte desta dissertação são apresentados métodos de preparação de compostos cíclicos 1,2,3-trissubstituídos por rearranjo sigmatrópico-[3,3] partindo de dióximas-1,3 cíclicas. A reacção de tais dióximas com cloretos de acilo permite obter compostos trissubstituídos nos quais se mantém um dos grupos óxima inalterado. Esta dessimetrização funcional constitui o passo chave na formação de compostos com sistemas capazes de originar por rearranjo sigmatrópico-[3,3] compostos cíclicos 1,3-diaza-2-oxi. Estes podem constituir percursos sintéticos úteis na síntese de produtos naturais com actividade biológica.

As dióximas-1,3 cíclicas, quando reagem com electrófilos mais fortes, como os cloretos de tosilo e de dietil-fosforilo em solventes com elevada constante dieléctrica, originam directamente à temperatura ambiente compostos cíclicos 1,2,3-trissubstituídos. Nestes casos, verifica-se a introdução de um átomo de cloro na posição 2 do anel, originando a quebra de apenas uma das ligações N-O e formação de uma amina primária na posição 3 do mesmo. Este método oferece assim potencialidade sintética na obtenção de compostos cíclicos 1,2,3-trissubstituídos com funcionalização distinta. A presença de um grupo óxima susceptível de ulterior rearranjo aumenta tal potencialidade.

Palavras-chave: algicida, bacilamida, óxima, dessimetrização funcional, rearranjos.

## Abstract

The first published synthesis in the literature of the natural algicide product bacillamide is described in this dissertation, as well as its new synthetic derivatives functionalized in position 5 of the indole ring. The synthetic strategy, comprising the coupling of different tryptamines with mixed anhydrides derived from the 2-acetyl-thiazole-4-carboxylic acid, furnished the different bacillamides with yields between 40% and 80%. The corresponding pivalamides were obtained as lateral reaction products by nucleophilic attack of the tryptamine's primary amine on the activated carboxylic acid moiety.

The biological activity and specificity of the different bacillamides obtained towards different kinds of cyanobacteria and microalgae were determined in biological assays.

The racemic synthesis of the natural product bacillamide B starting from bacillamide was also carried out with high yields.

The second part of this dissertation lists methods for the preparation of cyclic 1,2,3-trissubstituted compounds via [3,3]-sigmatropic rearrangement starting from cyclic 1,3-dioximes. The reaction of the cyclic 1,3-dioximes with acyl chlorides followed by heating enables the obtention of trissubstituted compounds in which one of the oxime groups remains unaltered. This functional desymetrization is the key-step in the formation of compounds that are able to generate cyclic 1,3-diaza-2-oxy compounds via [3,3]-sigmatropic rearrangement. These compounds may be useful synthetic precursors in the synthesis of natural products with biological activity.

When reacted at room temperature with stronger electrophiles such as tosyl and diethylphosphoryl chlorides in solvents with high dielectric constants, the cyclic 1,3-dioximes directly yield cyclic 1,2,3-trissubstituted compounds. In these cases, the introduction of a chlorine atom in position 2 of the ring is observed, with the cleavage of only one of the N-O bonds and with a primary amine in position 3 of the ring being formed. This method offers the synthetic potential of obtaining cyclic 1,2,3-trissubstituted compounds with distinct functionalization. The presence of an oxime group capable of further rearrangement increases such potential.

Keywords: algicide, bacillamide, oxime, functional desymetrization, rearrangements.

## Abreviaturas

<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b>	– ressonância magnética nuclear de próton
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b>	– ressonância magnética nuclear de carbono
<b>Ac</b>	– grupo acetilo
<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	– anidrido acético
<b>ACN</b>	– acetonitrilo
<b>AcOEt</b>	– acetato de etilo
<b>AgOAc</b>	– acetato de prata
<b>AIBN</b>	– azo-bis.(isobutironitrilo)
<b>Anal.</b>	– análise elementar
<b>Ar-H</b>	– prótons aromáticos
<b><i>t</i>-Bu</b>	– grupo <i>terc</i> -butilo
<b>Bz</b>	– grupo benzoílo
<b>C-Ar</b>	– carbonos aromáticos
<b>c.c.f.</b>	– cromatografia de camada fina
<b>c.c.f.p.</b>	– cromatografia de camada preparativa
<b>CDI</b>	– 1,1'-Carbonildiimidazole
<b>d</b>	– duplete
<b>dd</b>	– duplo duplete
<b>dl</b>	– duplete largo
<b><math>\Delta</math></b>	– calor
<b>DABCO</b>	– 1,4-diaza-biciclo-[2,2,2]-octano
<b>DCM</b>	– diclorometano
<b>DIPEA</b>	– diisopropiletilamina
<b>DMAP</b>	– 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
<b>DMF</b>	– <i>N,N</i> -dimetilformamida
<b>DMSO</b>	– dimetilsulfóxido
<b>equiv.</b>	– equivalente(s)
<b>EMAR</b>	– espectrometria de massa de alta resolução
<b>Et</b>	– grupo etilo
<b>Et<sub>2</sub>O</b>	– éter dietílico
<b>HOBt</b>	– 1-hidroxibenzotriazole
<b>h</b>	– horas
<b><i>n</i>-Hex</b>	– <i>n</i> -hexano
<b>IV</b>	– infra-vermelho
<b>m</b>	– multiplete
<b>Me</b>	– grupo metilo
<b>MsCl</b>	– cloreto de mesilo

<b>NBS</b>	– <i>N</i> -bromo-succinimida
<b>NMM</b>	– <i>N</i> -metilmorfolina
<b>Ph</b>	– grupo fenilo
<b>Py</b>	– piridina
<b>s</b>	– singuleto
<b>δ</b>	– desvio químico
<b>sl</b>	– singuleto largo
<b>t</b>	– tripleto
<b>TEA</b>	– trietilamina
<b>THF</b>	– tetra-hidrofurano
<b>Ts</b>	– grupo <i>p</i> -toluenossulfonilo

## Índice de Matérias

Índice de Matérias .....	VIII
Índice de Esquemas .....	XIII
Índice de Figuras .....	XVI
Índice de Tabelas .....	XVII

## I. CAPÍTULO INTRODUÇÃO ..... 1

I.1.	Florescências Algas .....	2
I.2.	Bacilamidas – produtos com actividade algicida.....	16
I.3.	Rearranjos Sigmatrópicos - Generalidades .....	22
I.4.	Rearranjo de Cope .....	23
I.4.1.	<i>Rearranjo oxi-Cope (e oxi-Cope aniónico)</i> .....	25
I.5.	Rearranjo de Claisen (oxa-Cope) .....	27
I.6.	Rearranjo de Amino-Claisen (3-aza-Cope).....	31
I.7.	Rearranjos 3-aza-4-Oxa-Cope .....	32
I.8.	Rearranjos Poli-hetero-Cope .....	35

## II. CAPÍTULO RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 40

II.1.	Síntese de Bacilamida e análogos sintéticos.....	42
II.1.1.	<i>Síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico</i> .....	42
II.1.1.1.	<i>Síntese do 2-acetil-4-metil-tiazole</i> .....	43
II.1.1.2.	<i>Síntese do 2-acetil-4-dibromometil-tiazole</i> .....	45
II.1.1.3.	<i>Síntese do 2-acetil-4-formil-tiazole</i> .....	49
II.1.1.4.	<i>Síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico</i> .....	52
II.1.2.	<i>Síntese de Triptaminas substituídas</i> .....	54
II.1.2.1.	<i>Síntese de 2-(5'-halogeno-1'H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamidas</i> .....	54
II.1.2.2.	<i>Síntese de 5-halogeno-triptaminas, hidrocloreto</i> .....	59



II.1.3.	Síntese da Bacilamida e derivados sintéticos .....	63
II.1.3.1.	Síntese da bacilamida .....	63
II.1.3.2.	Síntese da 5-metóxi-bacilamida.....	67
II.1.3.3.	Síntese das 5-halogeno-bacilamidas .....	70
II.1.3.4.	Síntese da ( $\pm$ )-bacilamida B.....	77
II.2.	Rearranjos [3,3]-sigmatrópicos em dióximas-1,3.....	80
II.2.1.	Síntese de N-hidroxilaminas substituídas.....	81
II.2.1.1.	Síntese de 1,3-dióximas cíclicas.....	81
II.2.1.2.	Síntese de N-hidroxilaminas substituídas .....	84
II.2.2.	Rearranjo de N-hidroxilaminas substituídas .....	99
II.2.2.1.	Hidrólise básica de produtos de rearranjo sigmatrópico-[3,3].....	106
II.3.	Conclusões .....	109

### III. CAPÍTULO PARTE EXPERIMENTAL..... 114

III.1.1.	Preâmbulo .....	115
III.1.2.	Índice Gráfico de Compostos .....	117
III.2.	SÍNTESE DE ALGICIDAS .....	120
III.2.1.	Compostos derivados do tiazole.....	120
III.2.1.1.	Síntese de 2-acetil-4-metil-tiazole (5) <sup>170</sup> .....	120
III.2.1.2.	Síntese de 2-acetil-4-bromometil-tiazole (226), 2-acetil-4,4-dibromometil-tiazole (222) e 2-acetil-4,4,4-tribromometil-tiazole (227).....	120
III.2.1.3.	Síntese de 2-acetil-4-formil-tiazole (223) .....	122
III.2.1.4.	Síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico (99).....	122
III.2.1.5.	Síntese de 2-formil-4-metil-tiazole (280) <sup>190</sup> .....	123
III.2.1.6.	Reacção de 2-acetil-4-tribromometil-tiazole (227) com triptamina (240) .....	123
III.2.1.7.	Reacção de 2-acetil-4-tribromometil-tiazole (227) com benzilamina: síntese de hidrobrometo de benzilamina (281).....	123
III.2.1.8.	Bromação de 2-acetil-4-metil-tiazole (221) com triflato de (adamantilideno-adamantanona)-bromónio.....	124
III.2.2.	Compostos derivados do indole .....	124
III.2.2.1.	Síntese de 2-(1'H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (283) <sup>180</sup> .....	124

III.2.2.2.	Síntese do 2-(5'-Bromo-1'H-indol-3'-il)-2-oxo-acetato de etilo (284) .....	125
III.2.2.3.	Síntese do ácido 2-(1'H-indol-3'-il)-2-oxo-acético (285) .....	126
III.2.2.4.	Síntese de 2-(5'-bromo-1'H-indol-3'-il)-acetamida (286) .....	126
III.2.2.5.	Síntese de 2-(5'-fluoro-1'H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (232).....	127
III.2.2.6.	Síntese de 2-(5'-cloro-1'H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (233).....	128
III.2.2.7.	Síntese de 2-(5'-bromo-1'H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (234) .....	128
III.2.2.8.	Síntese de 2-(5'-iodo-1'H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (235).....	129
III.2.2.9.	Síntese do hidrocloreto de 2-(5'-fluoro-1'H-Indol-3'-il)-etanamina (5-fluoro-triptamina, hidrocloreto (236) .....	130
III.2.2.10.	Síntese do hidrocloreto de 2-(5'-cloro-1'H-indol-3'-il)-etanamina (5-cloro-triptamina, hidrocloreto) (237).....	131
III.2.2.11.	Síntese do hidrocloreto de 2-(5'-bromo-1'H-indol-3'-il)-etanamina (5-bromo-triptamina, hidrocloreto) (238).....	132
III.2.2.12.	Síntese do hidrocloreto de 2-(5'-iodo-1'H-indol-3'-il)-etanamina (5-iodo-triptamina, hidrocloreto) (239).....	132
III.2.3.	Síntese da Bacilamida e de análogos sintéticos .....	133
III.2.3.1.	Síntese de bacilamida (68) e N-[2-(1'H-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (241) .....	133
III.2.3.2.	Síntese de 5-metóxi-bacilamida (243) e de N-[2-(5'-metóxi-1'H-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (244) .....	135
III.2.3.3.	Síntese de 2-acetil-N-(2-(5'-fluoro-1'H-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-fluoro-bacilamida) (245) e N-[2-(5'-fluoro-1'H-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (249).....	136
III.2.3.4.	Síntese de 2-acetil-N-(2-(5'-cloro-1'H-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-cloro-bacilamida) (246) e N-[2-(5'-cloro-1'H-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (250).....	137
III.2.3.5.	Síntese de 2-acetil-N-(2-(5'-bromo-1'H-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-bromo-bacilamida) (247) e N-[2-(5'-bromo-1'H-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (251) .....	139
III.2.3.6.	Síntese de 2-acetil-N-(2-(5'-iodo-1'H-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-iodo-bacilamida) (248) e N-[2-(5'-iodo-1'H-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (252).....	140
III.2.3.7.	Reacção de Oxidação da Bacilamida- Síntese da ( $\pm$ )-Bacilamida B (69) <sup>89</sup> .....	142
III.3.	Preparação de Sistemas para Estudo de Reacções de Rearranjos Sigmatrópicos [3,3'].....	143
III.3.1.	Síntese de dióximas a partir de dicetonas-1,3 cíclicas .....	143
III.3.1.1.	Síntese de ciclo-hexan-1,3-dióxima (258) <sup>184</sup> .....	143
III.3.1.2.	Síntese de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-dióxima (259) <sup>184</sup> .....	143

III.3.2.	Síntese de dióximas a partir de dicetonas-1,2 cíclicas .....	144
III.3.2.1.	Síntese de 2-bromo-ciclopentanona (287) <sup>195</sup> .....	144
III.3.2.2.	Síntese de 1,2-ciclopentadiona (288) <sup>196</sup> .....	144
III.3.2.3.	Síntese da dióxima de 1,2-ciclopentadiona (289) .....	145
III.3.3.	Síntese de compostos para rearranjo a partir de dióximas .....	145
III.3.3.1.	Síntese de 3-(N-benzoil-N-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(O-benzoil)-óxima (261). .....	145
III.3.3.2.	Síntese de 5,5-dimetil-3-(N-benzoil-N-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(O-benzoil)- óxima (262) .....	146
III.3.3.3.	Síntese de 3-(N-benzoil-N-benzoilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(O-benzoil)-óxima (263) .....	147
III.3.3.4.	Síntese de 3-(N-acetil-N-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(O-acetil)-óxima (264).....	148
III.3.3.5.	Síntese de 5,5-dimetil-3-(N-acetil-N-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(O-acetil)-óxima (265) .....	149
III.3.3.6.	Síntese de E-3-(N-acetil-N-acetilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(O-acetil)-óxima (266a) e Z-3-(N-acetil-N-acetilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(O-acetil)-óxima (266b).....	149
III.3.3.7.	Síntese de 3-[N-(p-toluenossulfonil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (267)..	151
III.3.3.8.	Síntese de 5,5-dimetil-3-[N-(p-toluenossulfonil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (268) .....	151
III.3.3.9.	Síntese de 5,5-dimetil-3-[N-(p-toluenossulfonil)]-ciclo-pent-2-en-2-hidróxi-1- óxima (269) .....	152
III.3.3.10.	Síntese de 3-[N-(dietilfosforil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (270) .....	153
III.3.3.11.	Síntese de 5,5-dimetil-3-[N-(dietilfosforil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (271) .....	154
III.3.3.12.	Síntese de 3-[N-(dietilfosforil)]-ciclo-pent-2-en-2-hidróxi-1-óxima (272) .....	154
III.3.4.	Rearranjos sigmatrópicos-[3,3].....	155
III.3.4.1.	Síntese de 3-(N-benzoil)-2-(O-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(O-benzoil)-óxima (273) .....	155
III.3.4.2.	Síntese de 5,5-dimetil-3-(N-benzoil)-2-(O-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(O- benzoil)-óxima (274).....	156
III.3.4.3.	Síntese de 3-(N-benzoil)-2-(O-benzoilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(O-benzoil)-óxima (275) .....	157
III.3.4.4.	Síntese de 3-(N-acetil)-2-(O-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(O-acetil)-óxima (276)..... .....	158
III.3.4.5.	Síntese do 5,5-dimetil-3-(N-acetil)-2-(O-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(O-acetil)- óxima (277) .....	158

III.3.4.6.	<i>Síntese do 3-(N-acetil)-2-(O-acetilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(O-acetil)-óxima (278) ...</i>	159
III.3.4.7.	<i>Hidrólise básica de 3-(N-benzoíl)-2-(O-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(O-benzoíl)-óxima (279) .....</i>	159
III.3.4.8.	<i>Síntese de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-di-(O-acetil)-dióxima (287).....</i>	160
III.3.4.9.	<i>Síntese de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-di-(O-benzoil)-dióxima (288).....</i>	161
III.3.4.10.	<i>Reacção de ciclo-hexan-1,3-dióxima (258) com brometo de cianogénio (BrCN) ..</i>	161
III.3.4.11.	<i>Reacção de ciclo-hexan-1,3-dióxima (258) com CAP.....</i>	161
III.3.4.12.	<i>Reacção de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-dióxima (259) com brometo de cianogénio (BrCN) .....</i>	162
III.3.4.13.	<i>Reacção de ciclo-hexan-1,3-dióxima (258) com cloreto de mesilo (MsCl) .....</i>	162
BIBLIOGRAFIA .....		163
PUBLICAÇÕES RESULTANTES DO TRABALHO DA TESE.....		176

## Índice de Esquemas

Esquema I.1 – Bacillamida – estrutura química.....	16
Esquema I.2 – Estruturas químicas das Bacillamida B (69) e Bacillamida C (70).....	17
Esquema I.3 – Estruturas químicas das Bacillamida D (71) e Neobacillamida A (72).....	17
Esquema I.4 – Estruturas da argirina B (73) e da zelvovamicina (74).....	18
Esquema I.5 – Síntese da bacillamida C (70) pelo método de Wang.....	19
Esquema I.6 – Esquema de síntese de Li para as bacillamida C (70) e D (71).....	19
Esquema I.7 – Método de síntese de Li para as bacillamidas A (68) e B (69).....	20
Esquema I.8 – Possível via biossintética da neobacillamida A (72).....	21
Esquema I.9 – Anel tiazólico típico das bacillamidas.....	21
Esquema I.10 – Rearranjo [3,3] sigmatrópico – esquema geral.....	22
Esquema I.11 – Rearranjo de Cope.....	23
Esquema I.12 – Exemplos de rearranjos de Cope.....	24
Esquema I.13 – Rearranjo de oxi-Cope.....	25
Esquema I.14 – Exemplos de rearranjos de oxi-Cope (i) Ref. 110; (ii) Ref. 111; (iii) Ref. 112.....	26
Esquema I.15 – Rearranjo de oxi-Cope aniónico.....	27
Esquema I.16 – Rearranjos oxi-Cope aniónico - exemplos (i) Ref. 115; (ii) Ref. 116.....	27
Esquema I.17 – Rearranjo de Claisen (ou oxa-Cope).....	28
Esquema I.18 – Rearranjo de Claisen - estado de transição de seis membros (conformação de cadeira).....	28
Esquema I.19 – Rearranjos de Claisen alifáticos (i) Ref. 120; (ii) Ref. 121.....	29
Esquema I.20 – Esquema geral de um rearranjo de <i>orto</i> -Claisen aromático.....	29
Esquema I.21 – Esquema geral de um rearranjo de <i>para</i> -Claisen aromático.....	30
Esquema I.22 – Esquema geral de um rearranjo de Claisen aromático.....	30
Esquema I.23 – Exemplos de rearranjos de Claisen aromáticos (i) Ref. 123; (ii) Ref. 124.....	31
Esquema I.24 – Rearranjo de amino-Claisen (ou 3-aza-Cope).....	31
Esquema I.25 – (i) Ref. 133; (ii) Ref. 134; (iii) Ref. 135.....	32
Esquema I.26 – Rearranjo de 3-aza-4-oxa-Cope.....	33
Esquema I.27 – Exemplos de rearranjos 3-aza-4-oxa-Cope.....	35
Esquema I.28 – Exemplos de rearranjos poli-hetero-Cope. i) Ref. 156; ii) Ref. 156; iii) Ref. 157; iv) Ref. 158.....	36
Esquema I.29 – Aminoácidos microsporínicos: (194) palitina-serina; (195) palitina; (196) asterina-330; (197) palitinol.....	37
Esquema I.30 – Aminoácidos microsporínicos: (198) micosporina-2-glicina; (199) micosporina-glicina-valina; (67) shinorina; (29) porfira-334.....	37
Esquema I.31 – Aminoácidos microsporínicos: (200) micosporina glutamato-glicina; (201) usujireno; (202) paliteno; (203) euhalothece-362.....	38

Esquema I.32 – Aminoácidos microsporínicos: (204) ácido paliténico; (205) micosporina metilamina-treonina; (206) palitina-treonina sulfato; (207) palitina-serina sulfato.....	38
Esquema I.33 – Aminoácidos microsporínicos: (208) micosporina-glicina; (209) micosporina-aurina; (210) micosporina-serinol; (211) micosporina-glutamina.....	38
Esquema I.34 – Aminoácidos microsporínicos: (212) gadusol; (213) deoxi-gadusol.....	39
Esquema I.35 – Tamiflu® (Oseltamivir, 214).....	39
Esquema II.1 – Retrossíntese das bacilamidas e fragmentos de desconexão.....	42
Esquema II.2 – Síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico a partir do 4-metil-tiazole.....	43
Esquema II.3 – Síntese de 2-acetil-4-metil-tiazole.....	43
Esquema II.4 – Mecanismo de formação do 2-acetil-4-metil-tiazole.....	44
Esquema II.5 – Síntese de 2-acetil-4-dibromometil-tiazole.....	45
Esquema II.6 – Mecanismo de formação dos 3 derivados 226, 222 e 227, mono-, di- e tri-bromados do 2-acetil-4-metil-tiazole (221).....	46
Esquema II.7 – Síntese de 2-acetil-4-formil-tiazole.....	49
Esquema II.8 – Mecanismo de formação do 2-acetil-4-formil-tiazole.....	49
Esquema II.9 – Síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico.....	52
Esquema II.10 – Mecanismo de formação do 2-acetil-4-formil-tiazole.....	52
Esquema II.11 – Via de síntese de 5-halogeno-triptaminas.....	54
Esquema II.12 – Síntese de 2-(5'-halogeno-1'-H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamidas.....	55
Esquema II.13 – Mecanismo de formação de 2-(5'-halogeno-1'-H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamidas.....	55
Esquema II.14 – Esquema reaccional para obtenção de 5-halogeno-triptaminas (hidroclorato).....	59
Esquema II.15 – Mecanismo reaccional da síntese de 5-halogeno-triptaminas.....	59
Esquema II.16 – Síntese da bacilamida e carbamatos por formação de anidridos mistos com cloroformatos.....	63
Esquema II.17 – Síntese da 5-metóxi-bacilamida e correspondente produto lateral de reacção.....	67
Esquema II.18 – Síntese das 5-halogeno-bacilamidas e correspondentes produtos laterais.....	70
Esquema II.19 – Síntese da (±)-bacilamida B.....	77
Esquema II.20 – Método sintético de síntese de carbociclos 1,3-di-amino-2-hidróxi partindo de 1,3-dióximas.....	80
Esquema II.21 – Método de síntese de ciclo-hexan-1,3-dióximas.....	81
Esquema II.22 – Estereoisómeros das ciclo-hexan-1,3-dióximas 258 e 259.....	82
Esquema II.23 – Produtos de reacção das 1,3-dióximas com cloreto de benzoílo.....	84
Esquema II.24 – Produtos de reacção das 1,3-dióximas com cloreto de acetilo.....	88
Esquema II.25 – Impedimento estereoquímico entre os grupos metilo em C5 e o metilo do grupo acilo da óxima em 256.....	88
Esquema II.26 – Mecanismo reaccional proposto para a obtenção dos produtos 267-269.....	92
Esquema II.27 – Mecanismo reaccional proposto para a obtenção dos produtos 270-272.....	96

Esquema II.28 – Rearranjos sigmatrópicos-[3,3] das <i>N</i> -hidroxilaminas 273-278.....	99
Esquema II.29 – Hidrólise básica do produto de rearranjo [3,3]-sigmatrópico 273.....	106
Esquema II.30 – Retrossíntese das bacilamidas e fragmentos de desconexão.....	109
Esquema II.31 – Síntese do ácido (2-acetil-tiazole)-4-carboxílico.....	110
Esquema II.32 – Esquema reaccional de rearranjos [3,3]-sigmatrópicos em dióximas-1,3 cíclicas.....	111
Esquema II.33 – Rearranjo de produtos 1,2,3-trissubstituídos por rearranjo [3,3]-sigmatrópico.....	111
Esquema II.34 – Hidrólise básica dos produtos de rearranjo [3,3]-sigmatrópico.....	112
Esquema II.35 – Rearranjos [3,3]-sigmatrópicos em dióximas-1,3 cíclicas com electrófilos mais fortes.....	112

## Índice de Figuras

Figura I.1 – Marés vermelhas- efeito causado por microalgas.....	16
Figura II.1 – Estrutura molecular determinada por raios-X para o composto 268.....	93
Figura II.2 – Empacotamento molecular do composto 268 na estrutura cristalina.....	93



## Índice de Tabelas

Tabela I.1 – Produtos naturais isolados de cianobactérias.....	4
Tabela I.2 – Produtos naturais isolados de cianobactérias marinhas.....	10
Tabela II.1 – Dados físicos e espectroscópicos de 2-acetil-4-metil-tiazole (221).....	44
Tabela II.2 – Dados físicos e espectroscópicos de 2-acetil-4-bromometil-tiazole (226), 2-acetil-4-dibromometil-tiazole (222) e 2-acetil-4-tribromometil-tiazole (227).....	48
Tabela II.3 – Dados físicos e espectroscópicos de 2-acetil-4-formil-tiazole (223) .....	51
Tabela II.4 – Dados físicos e espectroscópicos de ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico (99).....	53
Tabela II.5 – Dados físicos e espectroscópicos de de 2-(5'-halogeno-1' <i>H</i> -indol-3'-il)-2-oxo-acetamidas 232-235.....	57
Tabela II.6 – Dados físicos e espectroscópicos das 5-halogeno-triptaminas, hidrocloreto 236-239.....	61
Tabela II.7 – Rendimentos obtidos para a bacilamida e produtos laterais de reacção.....	64
Tabela II.8 – Dados físicos e espectroscópicos da bacilamida (68) e <i>N</i> -[2'-(1' <i>H</i> -indol-3'-il)-etil]-pivalamida (241).....	66
Tabela II.9 – Dados físicos e espectroscópicos da 5-metóxi-bacillamida (243) e <i>N</i> -[2-(5'-metóxi-1' <i>H</i> -indol-3'-il)-etil]-pivalamida (244).....	69
Tabela II.10 – Valores dos rendimentos das 5-halogeno-bacilamidas 245-248 e respectivos produtos laterais 249-252.....	70
Tabela II.11 – Dados físicos e espectroscópicos das 5-halogeno-bacilamidas 245-248.....	72
Tabela II.12 – Dados físicos e espectroscópicos das <i>N</i> -[2-(5'-halogeno-1' <i>H</i> -indol-3'-il)-etil]-pivalamidas 249-252.....	75
Tabela II.13 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos da (±)-bacillamida B (69).....	78
Tabela II.14 – Dados físicos e espectroscópicos das ciclo-hexan-1,3-dióximas 258 e 259.....	83
Tabela II.15 – Dados físicos e espectroscópicos das 3-( <i>N</i> -benzoil- <i>N</i> -benzoilóxi)-ciclo-alquil-2-en-1-( <i>O</i> -benzoil)-óximas 261-263.....	86
Tabela II.16 – Dados físicos e espectroscópicos das 3-( <i>N</i> -acetil- <i>N</i> -acetilóxi)-ciclo-alquil-2-en-1-( <i>O</i> -acetil)-óximas 264-266.....	90
Tabela II.17 – Dados físicos e espectroscópicos das 3-[ <i>N</i> -( <i>p</i> -toluenossulfonil)]-ciclo-alquil-2-en-2-hidróxi-1-óximas 267-269.....	94
Tabela II.18 – Dados físicos e espectroscópicos das 3-[ <i>N</i> -(dietilfosforil)]-ciclo-alquil-2-en-2-hidróxi-1-óximas 270-272.....	97
Tabela II.19 – Dados físicos e espectroscópicos das 3-( <i>N</i> -benzoil)-2-( <i>O</i> -benzoilóxi)-ciclo-alquil-2-en-1-( <i>O</i> -benzoil)-óximas (273-275).....	100
Tabela II.20 – Dados físicos e espectroscópicos das 3-( <i>N</i> -acetil)-2-( <i>O</i> -acetilóxi)-ciclo-alquil-2-en-1-( <i>O</i> -acetil)-óximas 276-278.....	104

Tabela II.21 – Dados físicos e espectroscópicos de <i>N</i> -(2-hidróxi-3-hidróximino-ciclohex-1-enil)-benzamida (279).....	107
---	-----

## **I. Capítulo**

## **Introdução**

Esta dissertação é constituída por duas partes distintas.

Na primeira apresenta-se a primeira síntese da literatura para a obtenção do produto natural bacilamida descoberto em 2009, com eventual interesse no controle de florescências algais marinhas. A produção de derivados da bacilamida com diferentes substituintes é igualmente apresentada.

Na segunda parte inclui-se a descrição de um rearranjo sigmatrópico em derivados de dióximas-1,3 que assim dá acesso à dessimetrização dos dois grupos funcionais. A reacção envolve a quebra da ligação N-O de apenas um grupo funcional, permitindo que se faça a introdução de um substituinte, na posição 2, e deixando ainda um grupo óxima intacto para ulteriores reacções.

## I.1. Florescências Algas

O problema das florescências algais em meios aquáticos doces e marinhos, embora tenha uma distribuição alargada a nível mundial tem-se tornado, devido a causas antropogénicas, um problema crescente nas últimas décadas. A libertação excessiva de nutrientes, sobretudo compostos fosfatados e azotados, resultantes de actividades domésticas, agrícolas e industriais tem conduzido à eutrofização à superfície das águas, criando as condições ideais para o desenvolvimento exponencial de microorganismos, e em especial de cianobactérias.<sup>1-4</sup> O desenvolvimento anormal destas microalgas tem como consequência perdas económicas elevadas nas pescas, aquacultura e mesmo em actividades recreacionais mas sobretudo o impacto ambiental negativo em ecossistemas perfeitamente equilibrados.<sup>5-7</sup>

Numa florescência há uma elevada concentração celular, embora a diversidade de espécies seja muito reduzida.<sup>8</sup> As espécies mais prejudiciais podem pertencer a grupos de algas tão diferentes como os dinoflagelados, diatomáceas, haptófitas, rafidófitas e cianobactérias.<sup>7</sup> No caso das águas doces, as cianobactérias são os organismos mais problemáticos e frequentes na formação das florescências. Algumas destas espécies são produtoras de neurotoxinas (como as saxitoxinas e anatoxinas), hepatotoxinas (como as nodularinas, as cilindrospermopsinas e as microcistinas) e compostos irritantes como por exemplo os LPS's (lipopolissacáridos),<sup>6,9-11</sup> podendo algumas destas toxinas serem promotoras e responsáveis por determinados tipos de cancro.<sup>12,13</sup>

Ao contrário do que acontece com as toxinas marinhas, que normalmente são ingeridas através de moluscos e crustáceos contaminados, as preocupações de saúde pública com as intoxicações por cianobactérias deve-se sobretudo à diversidade de formas pelas quais pode ocorrer: contacto directo, ingestão, hemodiálise feita com águas contaminadas e ingestão de suplementos alimentares.<sup>7,10,14</sup> As florescências de cianobactérias deterioram significativamente a qualidade da água potável e causam problemas no seu armazenamento.<sup>15</sup>

As espécies de cianobactérias que contribuem para a maioria das florescências algais são *Anabaena*, *Microcystis*, *Oscillatoria*, *Aphanizomenon* e *Planktothrix*.<sup>11</sup>

Na **Tabela I.1.** são apresentados alguns dos compostos produzidos por estas espécies.

Quanto às florescências algais de água doce tóxicas, estas são vulgarmente produzidas por cianobactérias dos géneros *Anabaena*, *Mycrocystis*, *Planktothrix* e *Oscillatoria*.<sup>11</sup> Alguns exemplos de compostos produzidos por estas espécies encontram-se na **Tabela I.1.** Estes compostos apresentam diferentes tipos actividade biológica: no caso das microcistinas **3-7**, **18**, **22** e **23**, da micropeptina **12** e das microgininas **13-16**, estas apresentam fortes actividades citotóxica e hepatotóxica, mas podem ser encontrados compostos com propriedades úteis, como é o caso da kasumigamida (**11**) que apresenta propriedades algicidas, da ichtyopeptina A (**19**) com actividade antiviral para Influenza A, ou do composto **26**, que possui capacidade inibitória da enzima transcriptase reversa do vírus HIV-1.

Tabela I.1 – Produtos naturais isolados de cianobactérias.

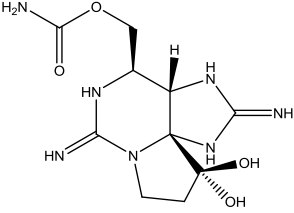
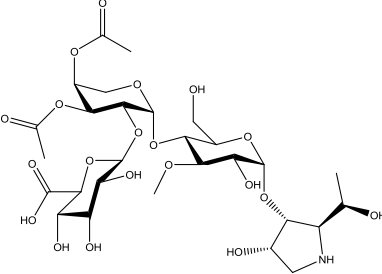
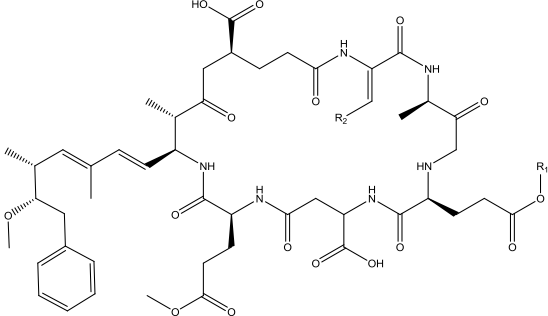
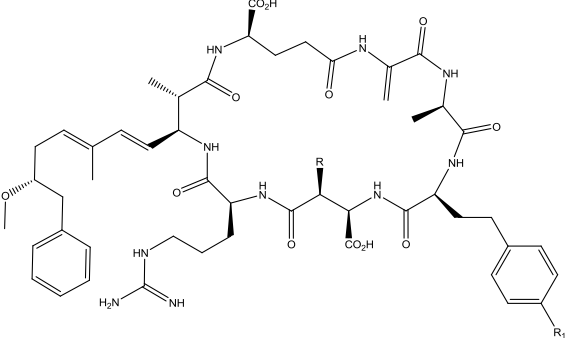
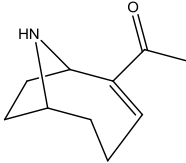
Microorganismo	#	Composto	Estrutura Química	Atividade Biológica	Referência
<i>Anabaena circinalis</i>	1	Saxitoxina (STX)		citotoxina para moluscos	16
<i>Anabaena sp.</i>	2	ácido 6-(4,5-Diacetoxi-2-{5-hidroxi-6-[4-hidroxi-2-(1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-ilo]i}-2-hidróximetil-4-metoxi-tetrahydro-piran-3-ilo)-tetrahydro-piran-3-ilo)-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-carboxílico		atividade moderada como inibidor da $\beta$ -D-glucuronidase	17
	3-5	[Dha <sup>7</sup> ]microcistina-EE(OMe) (R1=Me e R2=H) [D-Asp <sup>3</sup> ,Dha <sup>7</sup> ] microcistina-EE(OMe) (R1=H e R2=H) [L-Ser <sup>7</sup> ] microcystin-EE(OMe) (R1=Me e R2= CH <sub>2</sub> OH)		inibidor da fosfatases 1 e 2 proteicas; promotor de tumores	18
	6-7	[Dha <sup>7</sup> ]microcistina-HtyR (R=Me; R1= OH) [D-Asp <sup>3</sup> , Dha <sup>7</sup> ]microcistina-HtyR (R=H; R1= OH) [Dha <sup>7</sup> ]microcistina-HphR (R=Me; R1= H)		hepatotoxinas	19
	8	anatoxina A		forte agente despolarizador nervoso; agonista potente da nAChR (acetilcolinesterase nicotínica)	20, 21

Tabela I.1 (cont)– Produtos naturais isolados de cianobactérias.

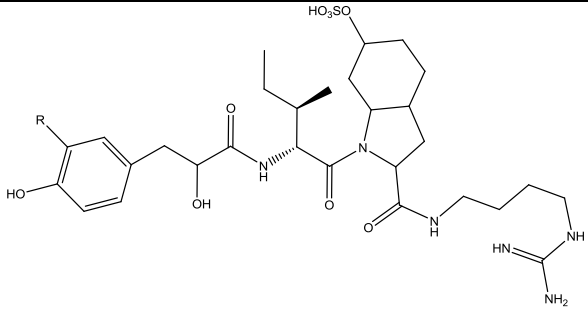
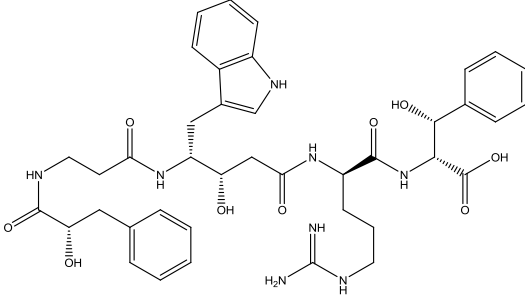
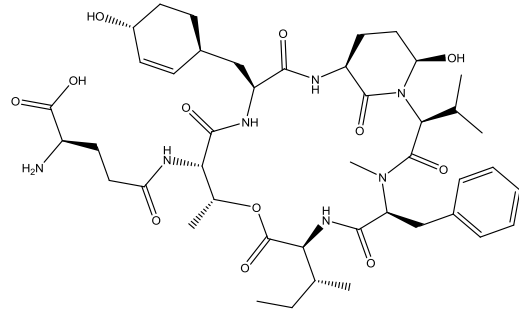
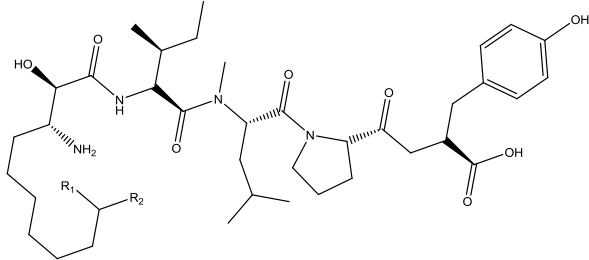
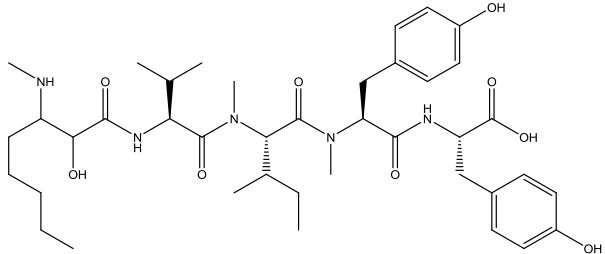
Microorganismo	#	Composto	Estrutura Química	Actividade Biológica	Referência
<i>Microcystis aeruginosa</i>	9-10	Aeruginosina 98-A (R= Cl) Aeruginosina 98-B (R= H)		inibidor da tripsina, plasmina e trombina	22
	11	Kasumigamida		algicida	23
	12	micropeptina 88-A		potente inibidor da quimotripsina	24
	13-15	microginina 91-C (R1=R2=H) microginina 91-D (R1= Cl e R2=H) microginina 91-E (R1=R2=Cl)		inibidores da aminopeptidase M (AMP)	25
	16	microginina SD755		inibidor da aminopeptidase bovina (BAP)	26

Tabela I.1 (cont)– Produtos naturais isolados de cianobactérias.

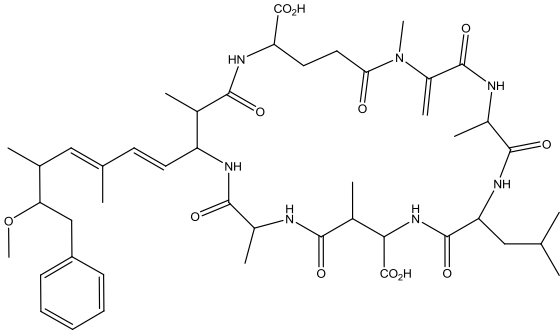
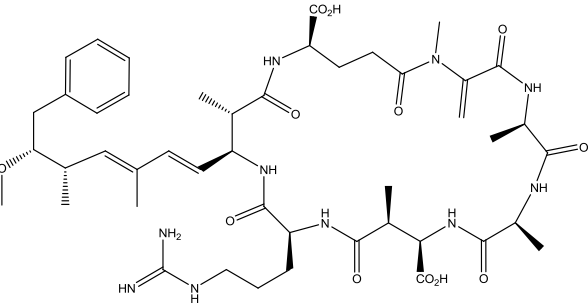
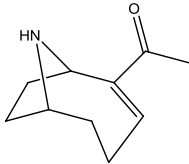
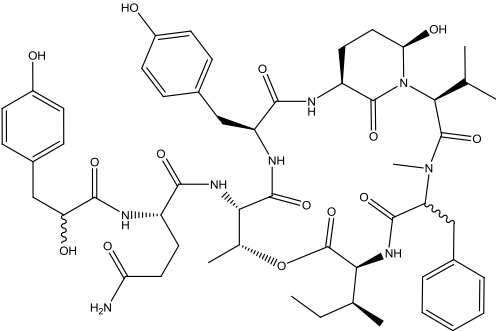
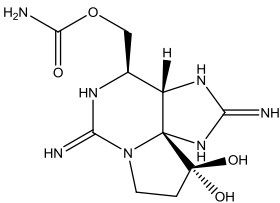
Microorganismo	#	Composto	Estrutura Química	Actividade Biológica	Referência
<i>Microcystis aeruginosa</i>	17	cyanoginosina-LA (toxin BE-4)		citotoxina	27, 28, 29
<i>Microcystis sp.</i>	18	Microcystin-AR		toxina	30
	8	anatoxina A		forte agente despolarizador nervoso; agonista potente da nAChR (acetilcolinesterase nicotínica)	20, 21, 31
<i>Microcystis ichthyoblabe</i>	19	ichtyopeptina A		atividade antiviral para o virus influenza A	32
<i>Planktothrix sp.</i>	1	Saxitoxina (STX)		citotoxina para moluscos	33,16



Tabela I.1 (cont)– Produtos naturais isolados de cianobactérias.

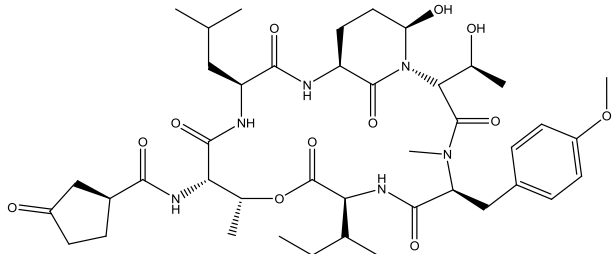
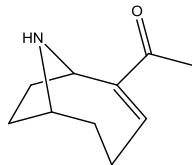
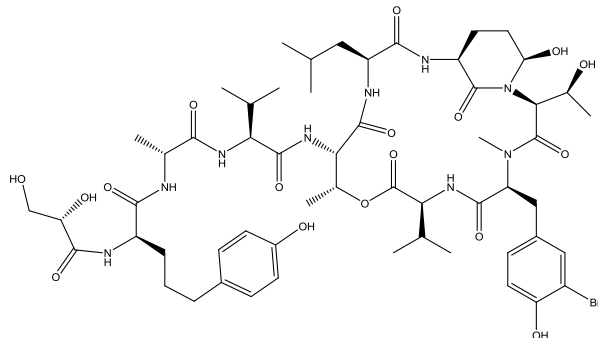
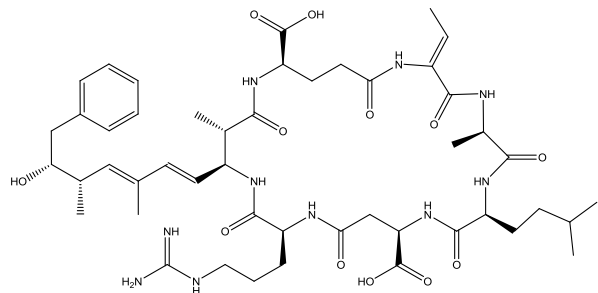
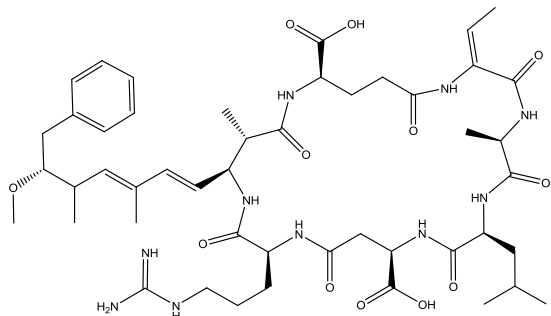
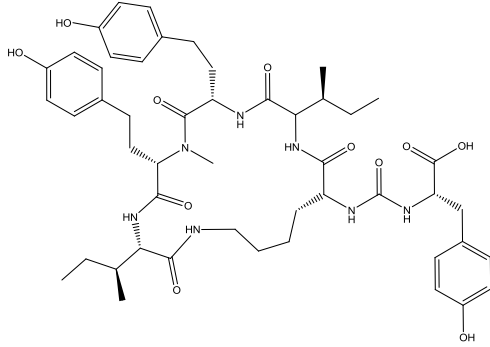
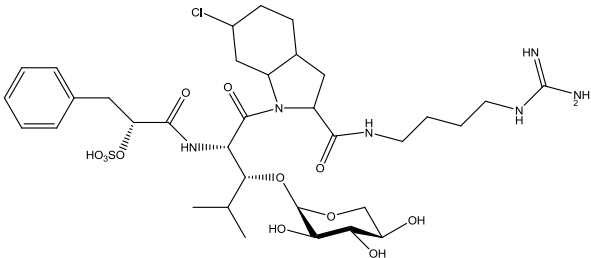
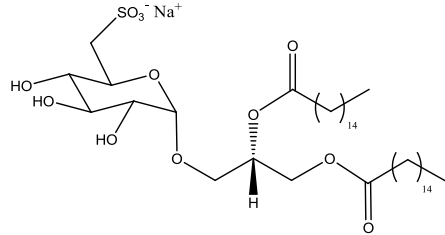
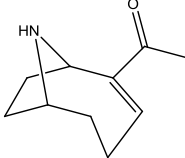
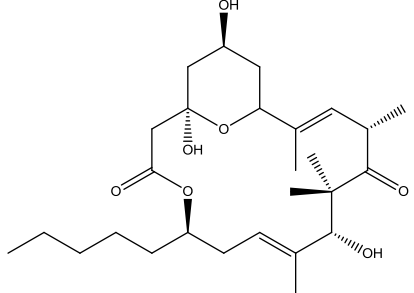
Microorganismo	#	Composto	Estrutura Química	Actividade Biológica	Referência
<i>Planktothrix sp.</i>	20	planktopeptina BL843		inibidor da elastase e da quimotripsina	34
	8	anatoxina A		forte agente despolarizador nervoso; agonista potente da nAChR (acetilcolinesterase nicotínica)	35
<i>Oscillatoria sp.</i>	21	largamida D		inibidor da quimotripsina	36
	22	[D-Asp3,(Z)-Dhb7]microcistina-LR		hepatotoxina	37
	23	[D-Asp3,(E)-Dhb7]microcistina-LR		toxina	38

Tabela I.1 (cont) – Produtos naturais isolados de cianobactérias.

Microorganismo	#	Composto	Estrutura Química	Actividade Biológica	Referência
<i>Oscillatoria</i> sp.	24	anabaenopeptina G		inibidor potente da carboxipeptidase A	39
	25	aeruginosina 205B		inibidor da protease da serina	40
	26	(2S)-1-palmitoil-2-palmitoil-3-O-a-(6''' - sulfoquinovo piranosil] glicerol		inibidor potente da atividade enzimática da transcriptase inversa do vírus HIV-1	41
	8	anatoxina A		forte agente despolarizador nervoso; agonista potente da nAChR (nicotinic acetilcolinesterase nicotínica)	20,21
<i>Oscillatoria acutissima</i>	27	acutiphycin		citotoxina; propriedades antineoplasmáticas	42,43

Quanto às florescências algais tóxicas marinhas, estas são vulgarmente produzidas por cianobactérias dos géneros *Lyngbya*, *Aphanizomenon*, *Tricodesmium* e *Nodularia*.<sup>11</sup> Alguns exemplos de compostos produzidos por estas espécies encontram-se na **Tabela I.2**.

Os compostos produzidos para estas espécies, à semelhança do que acontece para as espécies algais de água doce, apresentam diferentes tipos de propriedades: por exemplo as microcolinas **40** e **41**, as apratoxinas **36-38**, e a nodulapeptina A (**63**), apresentam potente citotoxicidade para os organismos, enquanto por outro lado, podem ser encontrados compostos com actividade biológica útil, tais como o ácido majusculóico (**55**) que apresenta actividade antifúngica, as dolastatinas **57** e **58** como inibidoras da HIV-1 integrase ou da dragomabina (**59**), um composto anti-malárico.

Tabela I.2 – Produtos naturais isolados de cianobactérias marinhas.

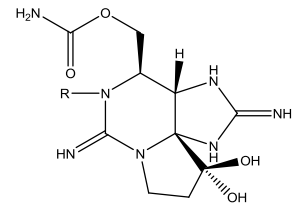
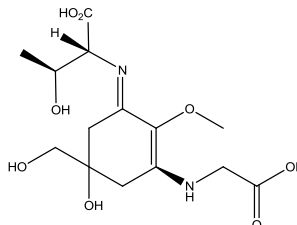
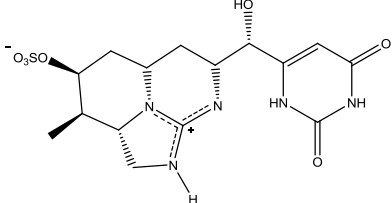
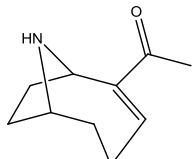
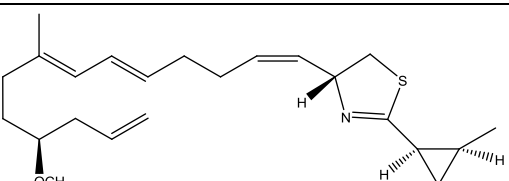
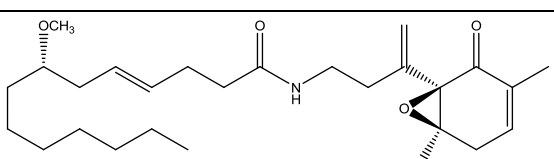
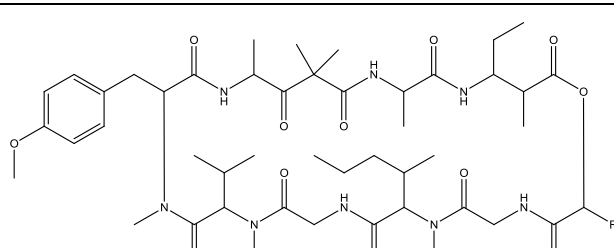
Microorganismo	#	Composto	Estrutura Química	Actividade Biológica	Referência
<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>	1, 28	Saxitoxina (R=H) Neosaxitoxina (R= OH)		citotoxina para moluscos	16, 44
	29	porphyra-334		propriedades protetoras contra radiação UVA	45
<i>Aphanizomenon sp.</i>	30	7-epi-cylindrospermopsina		citotoxina potente	46
	8	anatoxina A		forte agente despolarizador nervoso; agonista potente da nAChR (nicotinic acetilcolinesterase nicotínica)	19,20
<i>Lyngbya sp.</i>	31	Curacina A		antimitótico, antiproliferativo celular e tóxico para artémia	47, 48
	32	Malyngamida H		potente ictiotoxina	49
	33	Majusculamida C (R= Me) 57-Normajusculamida C (R= iPr)		inibidoras do crescimento dos agentes patogénicos de diversos fungos; antimitóticas	50, 51

Tabela I.2 (cont.) - Produtos naturais isolados de cianobactérias marinhas.

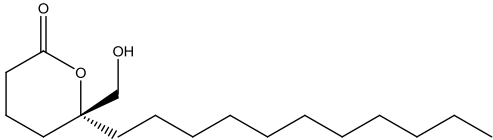
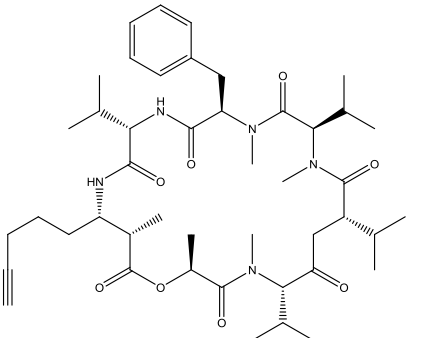
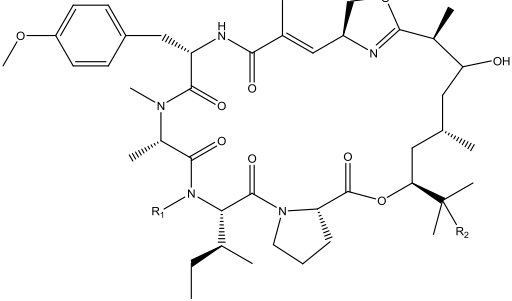
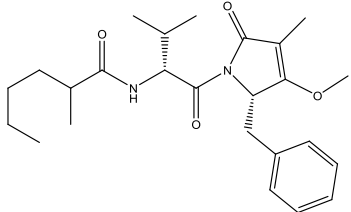
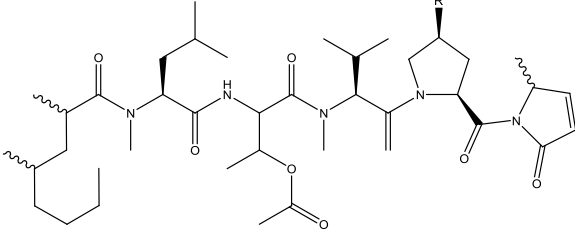
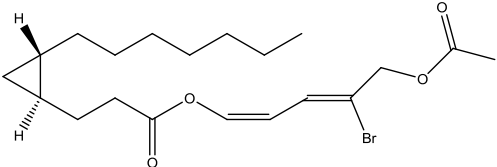
Microorganismo	#	Composto	Estrutura Química	Actividade Biológica	Referência
<i>Lyngbya sp.</i>	34	(+)-Tanikolide		tóxica para artémia; propriedades antifúngicas	52
	35	Ulongapeptina		citotoxina para células tumorais da linha KB	53
	36-38	Apratoxina A (R1= Me, R2=Me) Apratoxina B (R1= H, R2=Me) Apratoxina C (R1= Me, R2=H)		citotoxinas potentes para células tumorais das linhas KB e LoVo.	54- 57
	39	Palau'imida		citotoxina para células tumorais das linhas KB e LoVo	58
	40-41	Microcolina A (R=OH) Microcolina B (R=H)		potente actividade imunossupressiva para células tumorais	59
	42	Grenadadieno		citotoxina para as células tumorais da linha NCI	60

Tabela I.2 (cont.) - Produtos naturais isolados de cianobactérias marinhas.

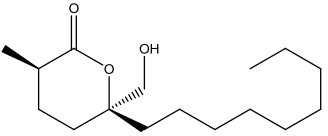
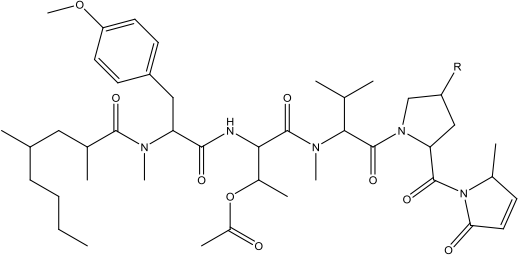
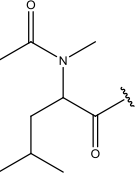
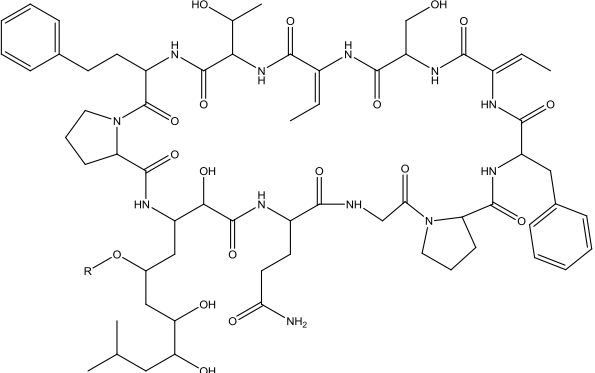
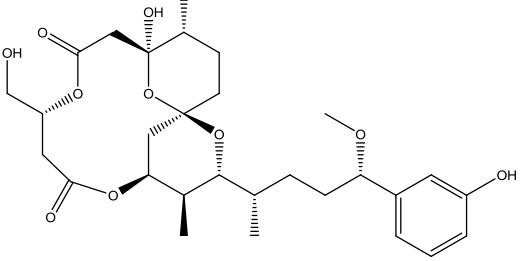
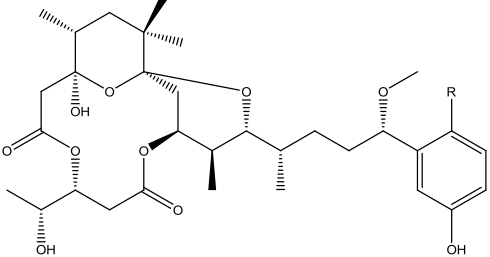
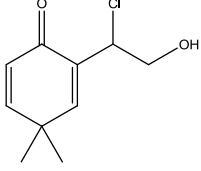
Microorganismo	#	Composto	Estrutura Química	Actividade Biológica	Referência
<i>Lyngbya sp.</i>	43	Malyngolida		antibiótico para as espécies <i>Mycobacterium smegmatis</i> e <i>Streptococcus pyogenes</i>	61, 62, 63
	44-45	Majusculamida D (R= OH) Desoximajusculamida D (R= H)		citotoxinas	64
	46-47	pahayokolide A (R=  pahayokolide B (R=H)		citotoxinas	65
	48	Oscilatoxina A		toxina	66, 67
	49-50	Aplysiatoxina (R= Br) Desbromoaplysiatoxina (R= H)		toxinas; causadoras de elevados níveis de inflamação e agentes causadores de dermatite; promotoras potentes de tumores.	66, 68
	51	2-(1-Cloro-2-hidróxi-etil)-4,4-dimetil-ciclohexan-2,5-dienona		toxina para artémia	69, 70

Tabela I.2 (cont.) - Produtos naturais isolados de cianobactérias marinhas.

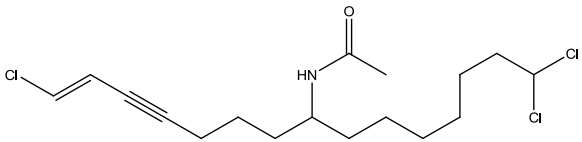
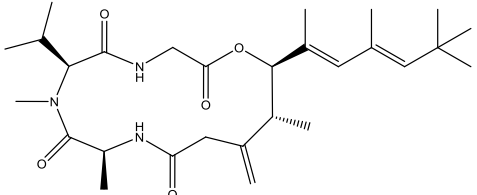
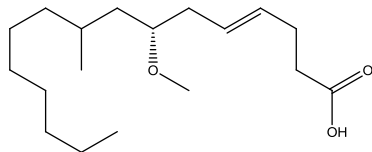
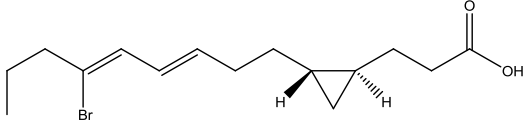
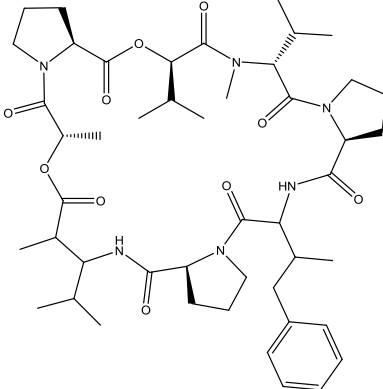
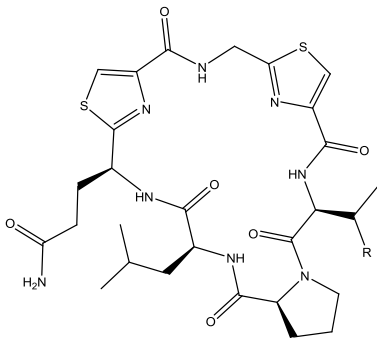
Microorganismo	#	Composto	Estrutura Química	Actividade Biológica	Referência
	52	taveunamida F		toxina para artémia	71
	53	antilatoxina		ictiotoxina	72, 73
	54	ácido 7(S)-metóxi-9-metil-hexadec-4(E)-enóico		citotoxina	74
	55	ácido majusculóico		atividade antifúngica para <i>C. albicans</i> ATCC e <i>C. glabrata</i>	75
	56	dolastatina 16		inibidora potente de diversas linhas de células cancerígenas (pulmão, colon, cerebrais, da mama, leucêmicas e alguns melanomas)	76, 77
	57-58	Dolastatina 3 (R= Me) Homodolastatina 3 (R= Et)		inibidor em reações da HIV-1 integrase	78

Tabela I.2 (cont.) - Produtos naturais isolados de cianobactérias marinhas.

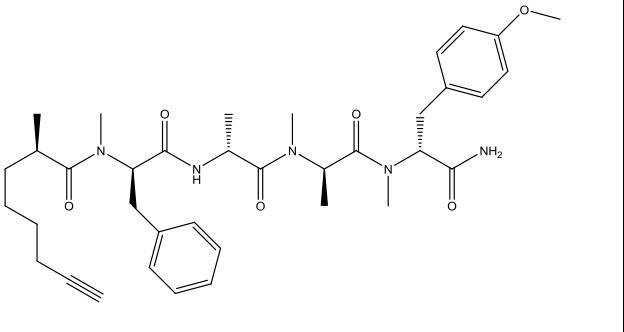
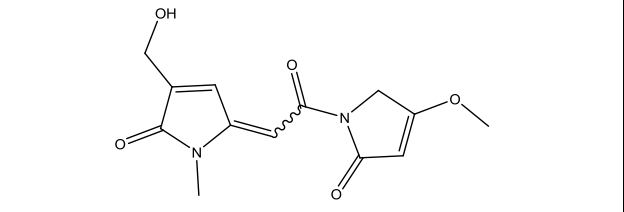
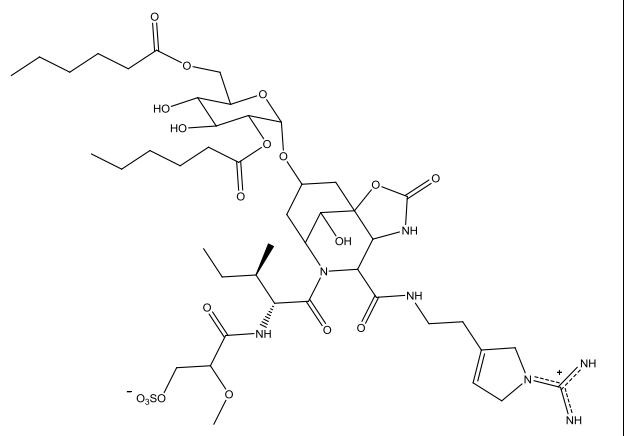
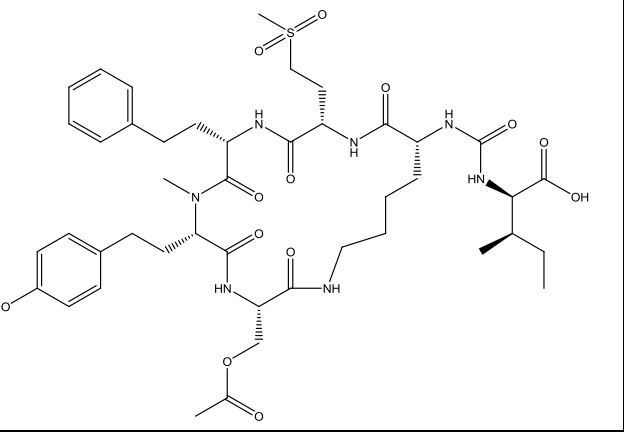
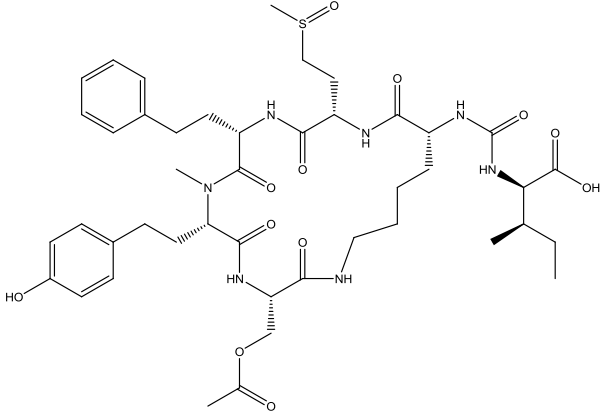
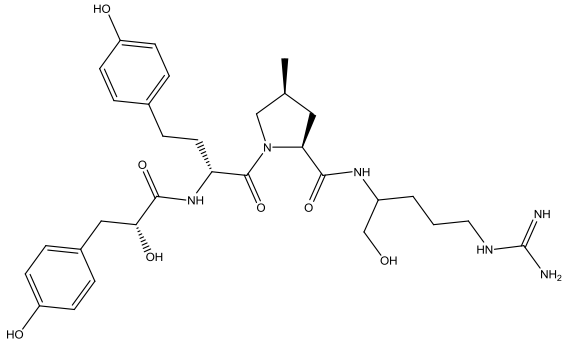
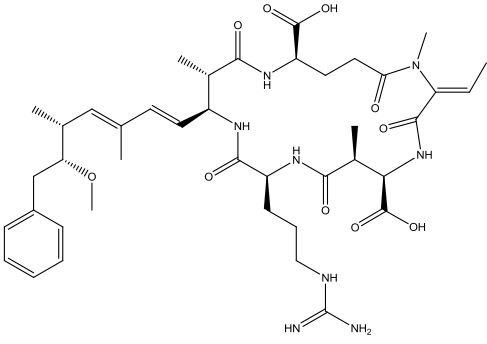
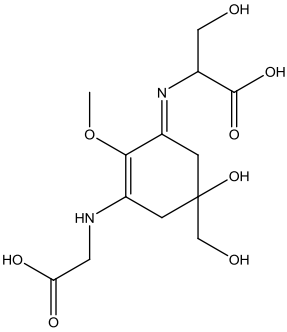
Microorganismo	#	Composto	Estrutura Química	Actividade Biológica	Referência
<i>Lyngbya sp.</i>	59	dragomabina		antimalárica	79
	60-61	pukeleimida A (trans) pukeleimida B (cis)		citotoxinas	80, 81
<i>Nodularia sp.</i>	62	suomilide		inibidora da trombina, plasmina e tripsina	82
	63	nodulapeptina A		hepatotoxina	82



Tabela I.2 (cont.) - Produtos naturais isolados de cianobactérias marinhas.

Microorganismo	#	Composto	Estrutura Química	Actividade Biológica	Referência
<i>Nodularia sp.</i>	64	nodulapeptina B		hepatotoxina	82
	65	spumigina A		inibidora da trombina, plasmina e tripsina	82
	66	nodularina		citotoxina	83
	67	shinorina		propriedades protetoras contra radiação UVA	84

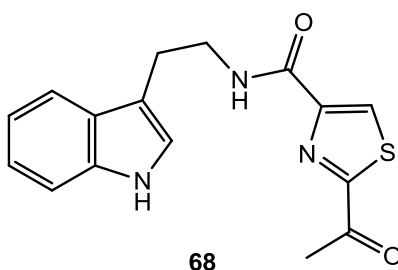
## I.2. Bacilamidas – produtos com actividade algicida

Dentro das espécies mais problemáticas, causadora de marés vermelhas (**Figura I.1**), encontra-se o dinoflagelado *Cochlodinium polykrikoides*. Recentemente foi descoberto que há uma espécie de bacilo marinho, *Bacillus* sp. SY-1, que possui actividade contra este tipo de dinoflagelado.<sup>85</sup> A possibilidade de controlo bacteriano sobre as florescências algais é considerado actualmente como uma potencialidade; a utilização de bactérias com propriedades algicidas torna-se assim uma útil ferramenta no controlo de florescências algais.<sup>86, 87</sup>

**Figura I.1** – Marés vermelhas- efeito causado por microalgas.

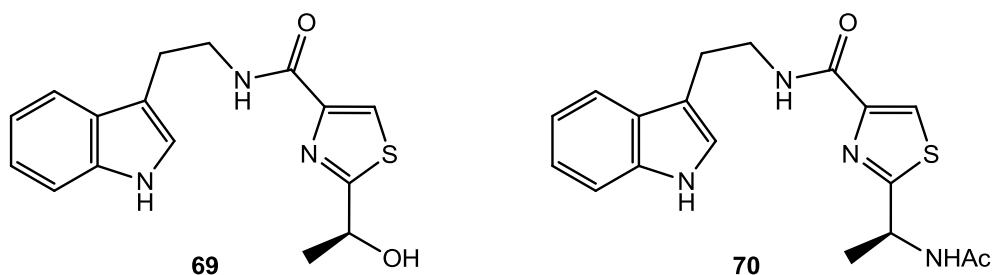


Jeong e seus colaboradores<sup>85</sup> isolaram do *Bacillus* sp. SY-1 um composto ao qual chamaram de bacilamida (**68**) e do qual se apresenta a estrutura no **Esquema I.1.**; além das propriedades algicidas para *Cochlodinium polykrikoides* e outras espécies dinoflagelados e rafidófitas, este composto demonstrou também propriedades antialgais, antifúngicas e antimicrobianas. A potencialidade de utilização deste composto foi assim a força motriz para a sua síntese,<sup>88</sup> a qual será descrita na presente tese.



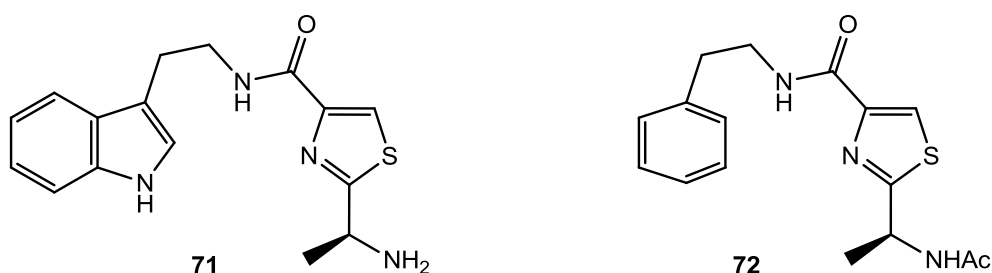
**Esquema I.1** – Bacilamida – estrutura química.

Outros compostos pertencentes à família da bacilamida foram descobertos posteriormente. Socha e seus colaboradores<sup>89</sup> descreveram as bacilamidas B (**69**) e C (**70**), isoladas do *Bacillus endophyticus* num meio hipersalino aquático (**Esquema I.2**).



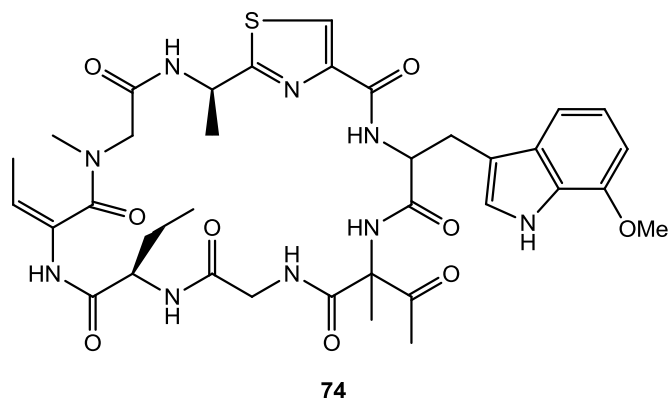
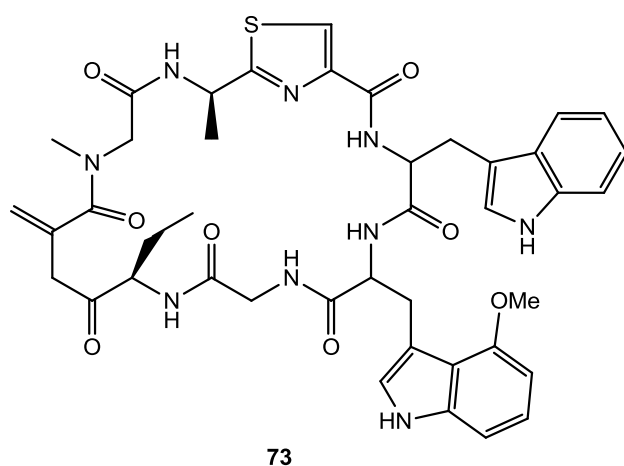
**Esquema I.2** – Estruturas químicas das Bacilamida B (**69**) e Bacilamida C (**70**).

A bacilamida D (**71**) foi a primeira estrutura desta família a ser descoberta, em 1975, por isolamento da espécie *Thermoactinomyces* sp. TM-64, embora esta designação não lhe tenha sido atribuída.<sup>90</sup> Em 2009, é reportado o isolamento do *Bacillus vallismortis* C89 da neobacilamida A (**72**),<sup>91</sup> na qual está ausente o anel indólico, sendo substituído por um anel benzénico. A estrutura da neobacilamida e da bacilamida D são apresentadas no **Esquema I.3**.



**Esquema I.3** – Estruturas químicas das Bacilamida D (**71**) e Neobacilamida A (**72**).

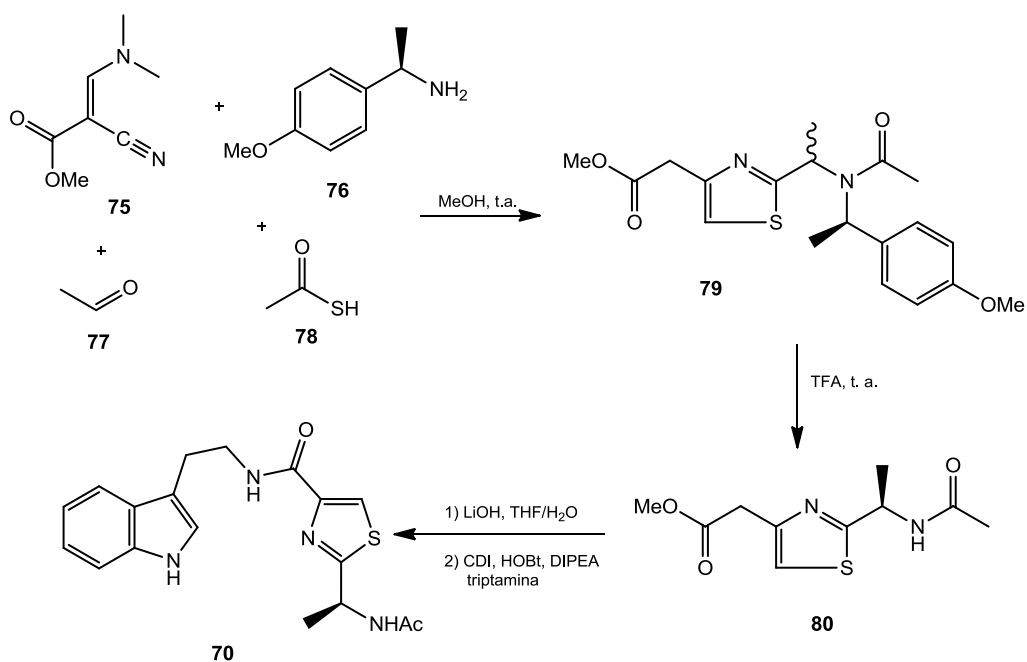
O motivo estrutural triptamida-tiazole das bacilamidas está também presente em vários produtos naturais, geralmente péptidos cíclicos com actividades biológicas potentes, como é o caso das argirinas, isoladas das espécies *Actinoplanes* sp.<sup>92</sup> e *Archangium gephyra*,<sup>93</sup> das quais se representa no **Esquema I.4** a argirina B (**73**), com propriedades imunossupressoras e inibidoras da síntese proteica, ou a zelkovamicina (**74**), antibiótico produzido pela espécie *Streptomyces* sp.<sup>94</sup>



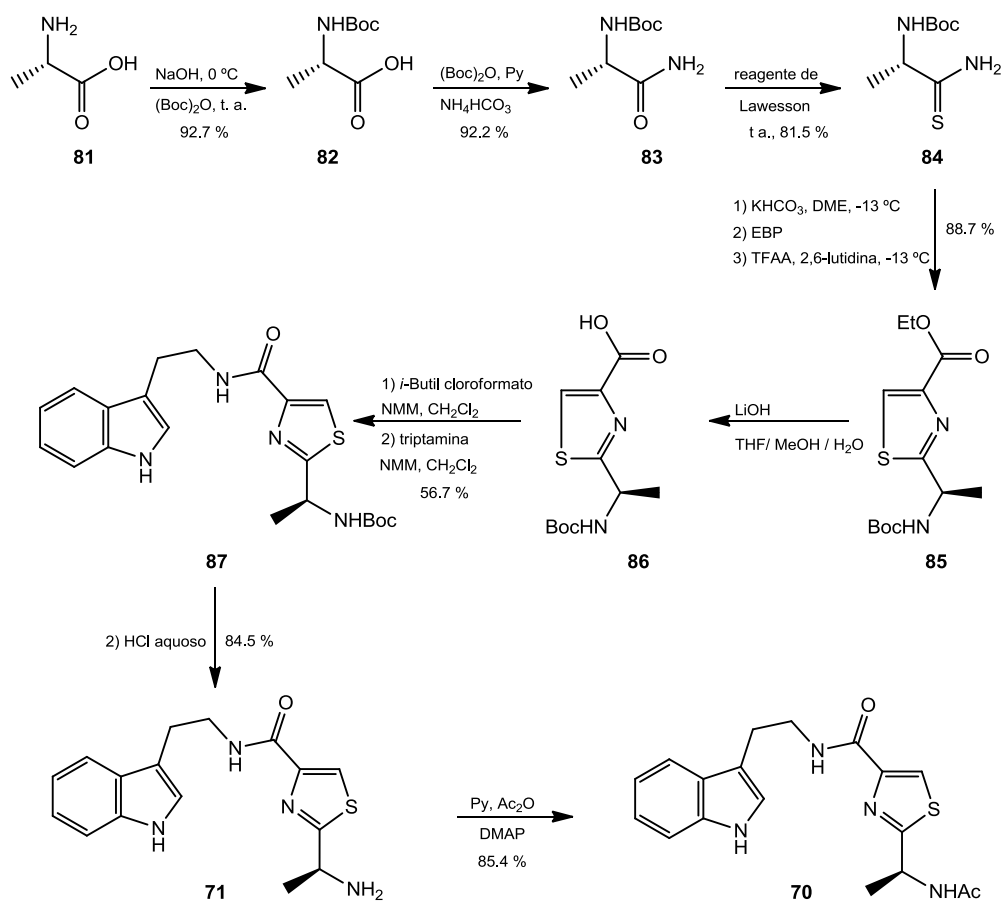
**Esquema I.4** – Estruturas da argirina B (73) e da zelvamicina (74).

Podem encontrar-se actualmente na literatura algumas das vias de síntese das diversas bacilamidas. Wang e colaboradores<sup>95</sup> descrevem um método, tal como apresentado no **Esquema I.5.**, para preparar a bacilamida C (70) em 3 passos sintéticos, usando para tal uma reacção multicomponente de Ugi para sintetizar o anel de tiazole. Alguns derivados da bacilamida C são também descritos.

Li e seus colaboradores<sup>96</sup> descrevem a síntese das bacilamidas A-D, partindo do aminoácido D-alanina, onde numa síntese com pelo menos 8 passos sintetizam as bacilamidas, tendo como passo-chave uma reacção de acoplamento através de um anidrido misto. No esquema **Esquema I.6** apresenta-se o esquema sintético de Li para a síntese das bacilamidas C e D.

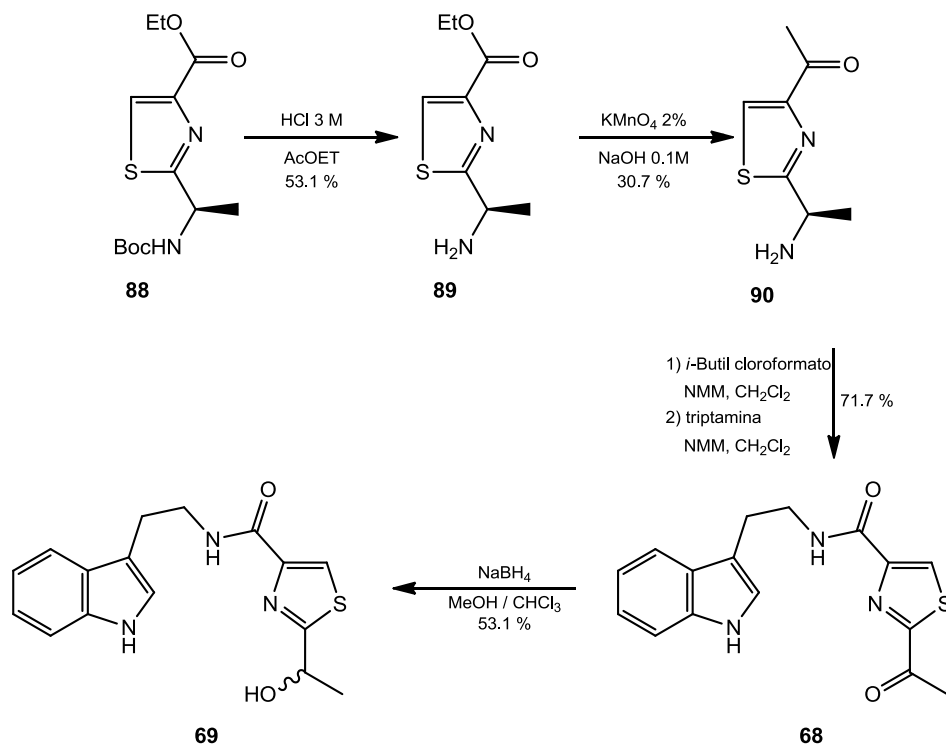


Esquema I.5 – Síntese da bacilamida C (70) pelo método de Wang.



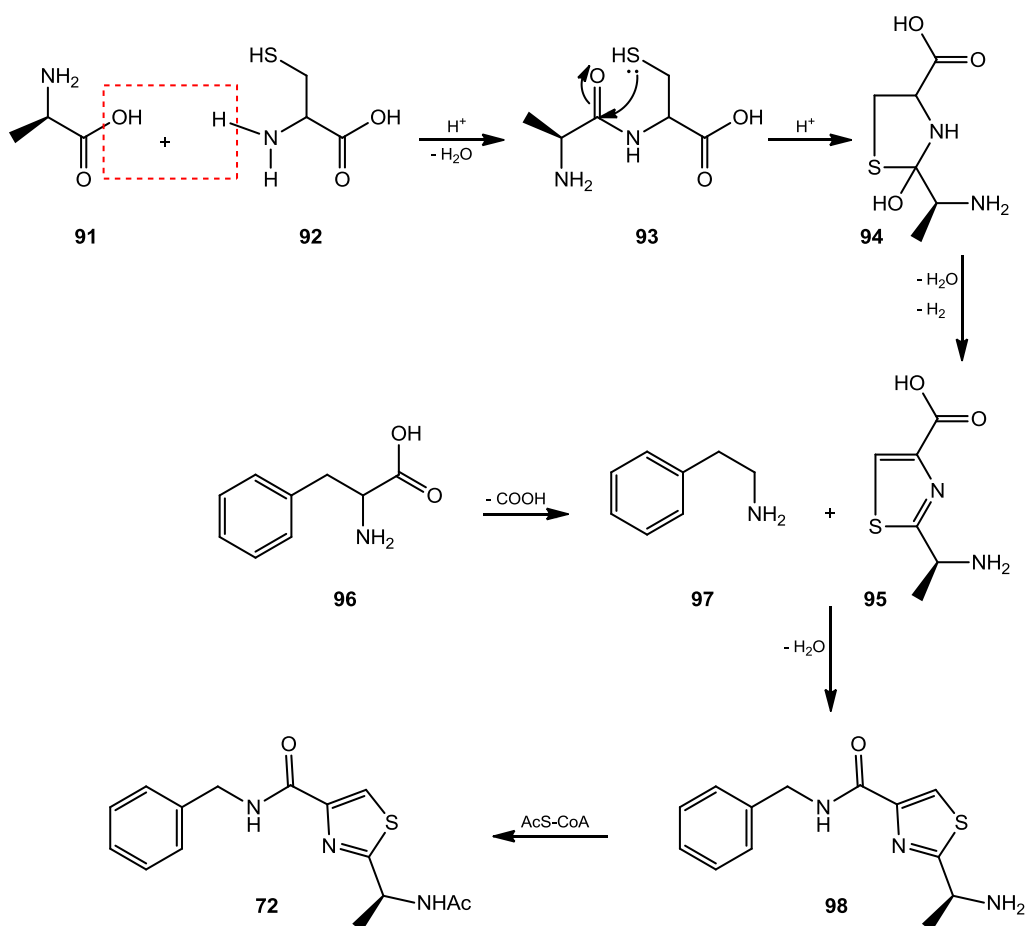
Esquema I.6 – Esquema de síntese de Li para as bacilamida C (70) e D (71).

No **Esquema I.7**, apresenta-se o esquema de síntese de Li,<sup>96</sup> partindo do intermediário (**90**), para obtenção das bacilamidas A e B.



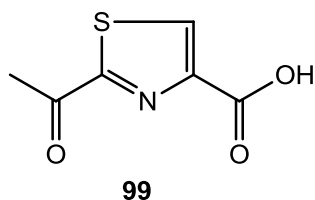
**Esquema I.7** – Método de síntese de Li para as bacilamidas A (**68**) e B (**69**).

Um mecanismo biosintético plausível para a neobacilamida A é proposto por Yu e seus colaboradores<sup>91</sup> (**Esquema I.8**). Na sua opinião, esta bacilamida é derivada dos aminoácidos alanina e cisteína, que por condensação formam o anel tiazole, e pelo aminoácido fenilalanina, que após descarboxilação, reage com o tiazole formado por condensação para formar um intermediário que, após acilação pela acetil-S-coenzima A, dá origem ao produto natural.



**Esquema I.8** – Possível via biossintética da neobacilamida A (72).

Convém salientar que o anel de tiazole que compõe as bacilamidas foi também descrito por White.<sup>97</sup> Este composto (99, **Esquema I.9.**) pode ser encontrado em organismos tão distintos como eucariotas, eubactérias e arqueobactérias, e o seu possível papel como co-factor enzimático está ainda por esclarecer.



**Esquema I.9** – Anel tiazólico típico das bacilamidas.

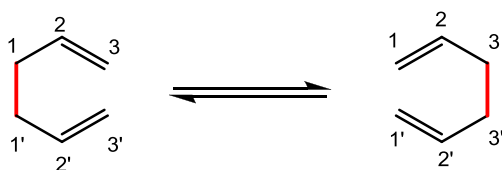
### I.3. Rearranjos Sigmatrópicos - Generalidades

É definido como rearranjo sigmatrópico a migração de uma ligação  $\sigma$  adjacente a um ou mais sistemas  $\pi$ , num processo concertado, intramolecular e não catalisado, para uma nova posição na molécula, com a consequente reorganização dos sistemas  $\pi$  intervenientes no rearranjo.

Woodward e Hoffmann<sup>98</sup> definiram por *reações térmicas pericíclicas* aquelas que ocorrem através de um estado de transição cíclico, no qual três pares de electrões são estabilizados por sobreposição de todas as orbitais envolvidas e pela deslocalização dos seis electrões num ciclo. Os rearranjos sigmatrópicos fazem assim parte deste tipo de reações.

A ideia de que este tipo de estabilização é feito por conjugação de 3 pares de electrões tinha sido concebida, anteriormente a Woodward e Hoffman, por Evans.<sup>99,100</sup> Para Dewar,<sup>101</sup> a condição obrigatória de que existam  $4n+2$  electrões num sistema para que ele seja considerado aromático é exactamente a mesma para que em certos sistemas possam ocorrer reações pericíclicas. Outros autores usaram conceitos semelhantes para caracterizar este tipo de transformações moleculares como Baker,<sup>102</sup> que utilizava a expressão “tautomerismo de valência” para caracterizar o equilíbrio dinâmico que afirmava existir entre dois isómeros estruturais, ou Grob e Schiess<sup>103</sup> que utilizaram o conceito de “isomerização de valência”.

Os rearranjos sigmatrópicos podem ser classificados através da nomenclatura sugerida por Woodward e Hoffman<sup>98</sup> como rearranjos sigmatrópicos de ordem  $[i,j]$ , em que os números atribuídos a  $i$  e a  $j$  são feitos de modo simples e direto, contando o número de átomos entre da cadeia de átomos migrante ( $i$ ) e o número de átomos para o qual essa cadeia migra ( $j$ ). De acordo com esta nomenclatura, os rearranjos de Claisen e de Cope são designados por rearranjos sigmatrópicos  $[3,3]$ , exemplificado no **Esquema I.10**.



**Esquema I.10** – Rearranjo  $[3,3]$  sigmatrópico – esquema geral.

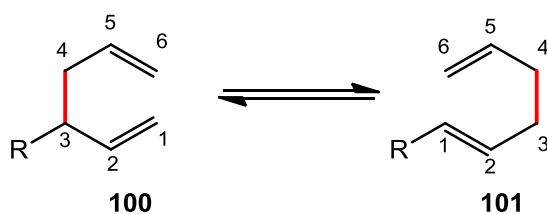
A baixa dependência destas reações no que respeita à presença de catalisadores ou o tipo de solvente utilizado deve-se à ausência de intermediários que sejam iónicos ou radiculares. A passagem por um estado de transição cíclico é o que caracteriza este tipo de reações, nas quais são formadas ligações novas enquanto que outras são quebradas de forma simultânea (ou quase simultânea).<sup>104,105</sup>



A categorização dos sistemas de rearranjos sigmatrópicos tem por base o tipo do estrutura carbonada do próprio sistema em si. Os rearranjos de Cope (oxa-Cope e aza-Cope) serão abordados seguidamente, bem como os de Claisen, embora de uma forma mais sucinta.

## I.4. Rearranjo de Cope

Este tipo de rearranjos, reportado pela primeira vez por Artur Cope no início da década de 40,<sup>106</sup> consiste na formação de 1,5-dienos (**101**) por rearranjo térmico dos seus isómeros 1,5-dienos correspondentes (**100**), como descrito no **Esquema I.11**.



**Esquema I.11** – Rearranjo de Cope.

Os rearranjos de Cope em 1,5-dienos são reacções nas quais se obtêm misturas dos 2 isómeros alílicos, pois são reacções reversíveis na maioria dos casos, ocorrendo apenas por aquecimento a temperaturas que normalmente se aproximam de 300 °C. As temperaturas de rearranjo podem contudo ser inferiores se existirem grupos substituintes (por exemplo o substituinte R da molécula **100**) capazes de entrar em conjugação com a ligação dupla na posição 3 do sistema, pois há uma redução na energia do estado de transição dos diferentes sistemas promovida por estes grupos o que facilita, consequentemente, o rearranjo.

São várias as características que caracterizam as reacções de rearranjo de Cope como úteis e importantes em síntese orgânica, tais como:

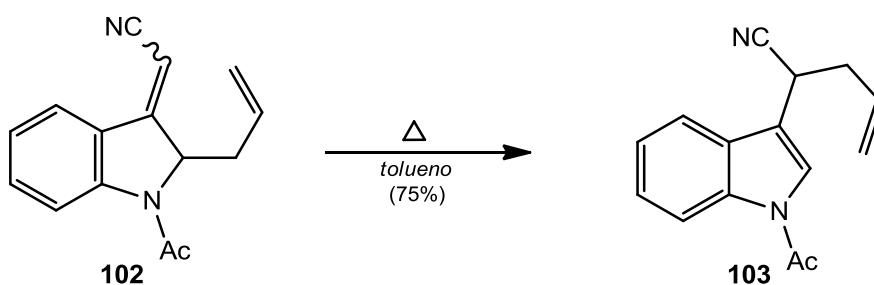
- Pode-se, à priori, definir qual a nova ligação simples C-C que se forma, qual é a outra ligação simples C-C que se quebra e qual é a reorganização do sistema  $\pi$ ;
- São reacções estereoespecíficas relativamente à formação de ligações duplas assimétricas e à criação de centros estereogénicos, como consequência do seu estado de transição cíclico altamente ordenado;
- Por ocorrerem por aquecimento e não necessitarem de catálise ácida ou básica, os substratos podem possuir vários grupos funcionais que por outro método sintético seriam

susceptíveis a serem atacados e/ou alterados;

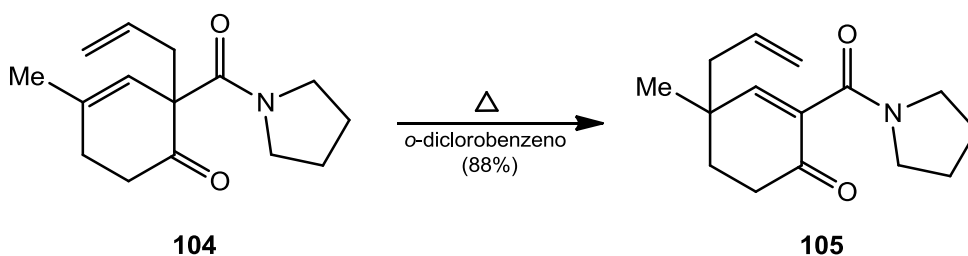
- iv. Permitem a formação de dienos cíclicos em anéis de 7 ou mais membros, sendo um dos métodos de síntese de anéis médios mais importantes.

No **Esquema I.12**, são apresentados alguns exemplos recentes da literatura de rearranjos de Cope:

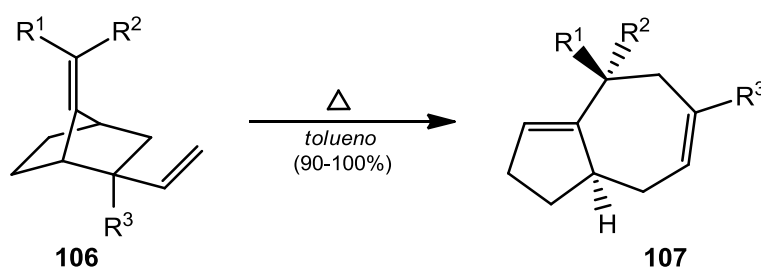
- i. Exemplo de síntese de  $\alpha$ -alil-3-indole-acetatos com aromatização do anel utilizando um rearranjo [3,3] sigmatrópico:<sup>107</sup>



- ii. Exemplo de síntese de um centro quaternário em anéis de cicloalquenonas por rearranjo [3,3] sigmatrópico:<sup>108</sup>



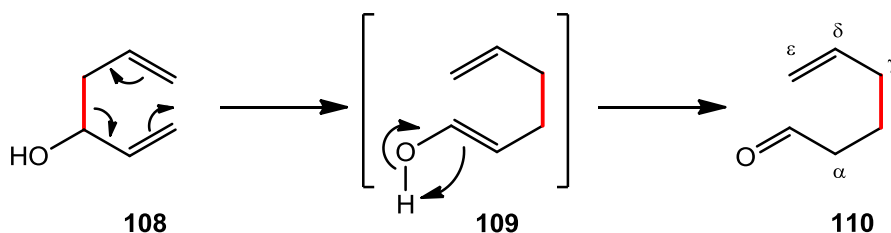
- iii. Exemplo de formação de um dieno cíclico de 7 membros por rearranjo [3,3] sigmatrópico na síntese de derivados do hexa-hidroazuleno:<sup>109</sup>



**Esquema I.12** – Exemplos de rearranjos de Cope.

### I.4.1. Rearranjo oxi-Cope (e oxi-Cope aniónico)

Com a descoberta do rearranjo de oxi-Cope por Berson e Jones<sup>110</sup> em 1964 as aplicações sintéticas dos rearranjos de Cope foram ampliadas. Neste tipo de sistemas, a presença de um grupo hidroxilo em C<sub>3</sub> (ou C<sub>4</sub>) (**108**) origina por rearranjo um enol (**109**) que, por prototropia, resulta num produto com um grupo carbonilo  $\delta,\epsilon$ -insaturado (**110**) (**Esquema I.13.**).



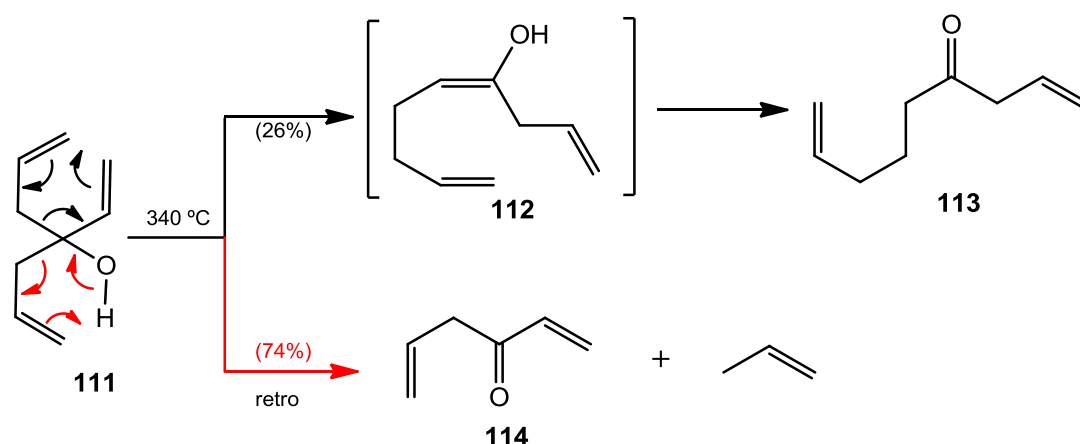
**Esquema I.13** – Rearranjo de oxi-Cope.

Embora nos rearranjos oxi-Cope haja a possibilidade de o material de partida, por reacção térmica, se fragmentar (reacções de retro-eno, onde há quebra de uma ligação  $\sigma$  originando um fragmento contendo um grupo carbonilo e um outro fragmento onde a ligação  $\pi$  envolvida se reorganiza), este tipo de rearranjos apresentam algumas vantagens relativamente aos rearranjos de Cope, tais como:

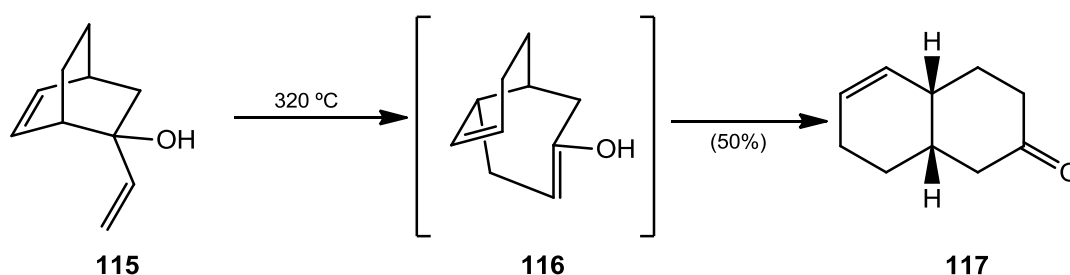
- i. São reacções irreversíveis, na sua grande maioria, o que não acontece com os rearranjos de Cope;
- ii. A preparação dos substratos de partida é facilmente conseguida tanto por reacções de Grignard, nas quais se adiciona um reagente organometálico alílico a um composto de carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, como por por adição a um composto de carbonilo  $\beta,\gamma$ -insaturado de um reagente organometálico vinílico;
- iii. A possibilidade de subsequentes transformações sintéticas em virtude dos produtos de rearranjos oxi-Cope terem dois grupos funcionais diferentes.

No **Esquema I.14.** estão representados alguns exemplos de rearranjos de oxi-Cope.

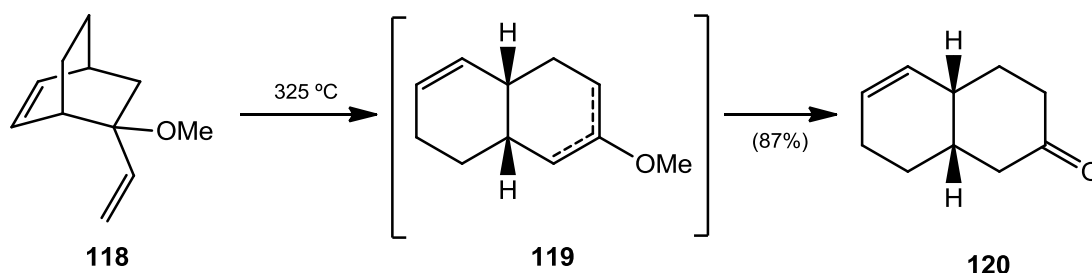
i.



ii.



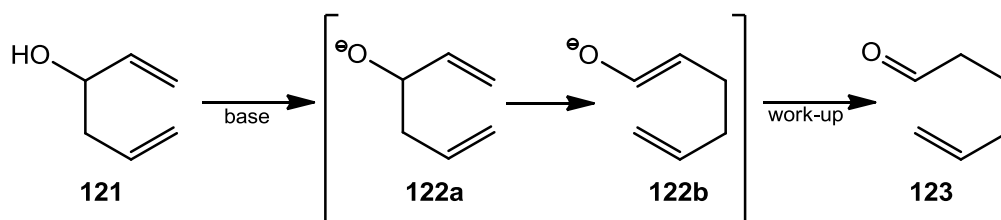
iii.



**Esquema I.14** – Exemplos de rearranjos de oxi-Cope (i) Ref. 110; (ii) Ref. 111; (iii) Ref. 112.

A reacção de retro-eno que se verifica frequentemente nos casos de reacções oxi-Cope quando a geometria da molécula o permite (exemplo i) pode ser evitada por protecção do grupo hidroxilo, impedindo a formação do grupo carbonilo e assim a reacção de retro-eno. Consequentemente, o rendimento da reacção aumenta para o produto de rearranjo desejado (são exemplos ii e iii), que posteriormente poderá ser hidrolisado se assim for desejado.

Evans e Golob<sup>113</sup> verificaram que a formação do alcóxido no grupo hidroxilo por utilização de uma base permitia acelerar a velocidade das reacções na ordem de  $10^{10}$ - $10^{17}$ . A razão para esta aceleração da reacção é que, no produto de rearranjo (**122b**), a carga negativa se encontra mais deslocalizada no enolato (logo permitindo um maior número estruturas de ressonância) do que no material de partida (**122a**).<sup>114</sup> Isto permitiu uma crescente aplicação das reacções de oxi-Cope, com esta variante sendo designada por *rearranjo oxi-Cope aniónico* (**Esquema I.15**).

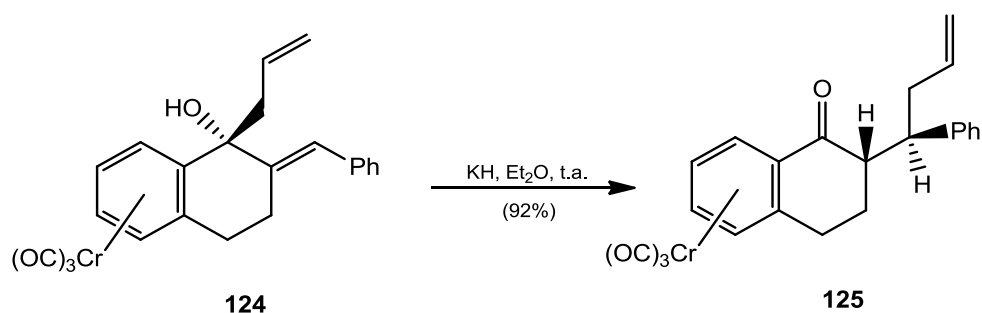


Esquema I.15 – Rearranjo de oxi-Cope aniônico.

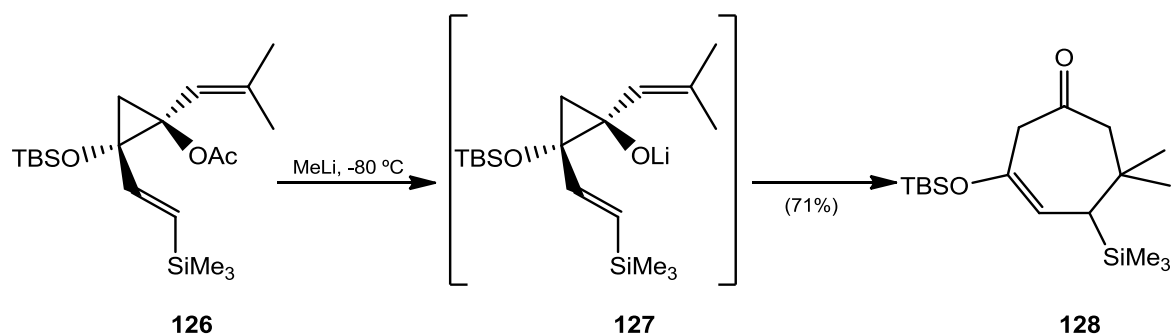
A natureza da base utilizada é também importante na formação do alcóxido, o que foi observado por Evans na aceleração da velocidade do rearranjo.<sup>114</sup>

No **Esquema I.16**, são apresentados 2 exemplos de sínteses que utilizam esta modalidade de rearranjo.

i.



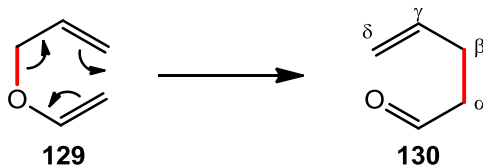
ii.



Esquema I.16 – Rearranjos oxi-Cope aniônico - exemplos (i) Ref. 115; (ii) Ref. 116.

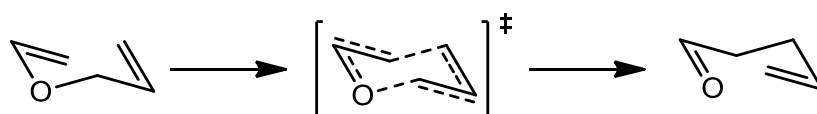
## I.5. Rearranjo de Claisen (oxa-Cope)

Em 1912 foi publicado pela primeira vez por Claisen<sup>116</sup> o rearranjo [3,3] sigmatrópico de éteres alil vinílicos (**129**), ou rearranjo de Claisen (também chamado de oxa-Cope). Este tipo de rearranjo permite preparar compostos de carbonilo  $\gamma,\delta$ -insaturados (**130**) (**Esquema I.17**).



**Esquema I.17** – Rearranjo de Claisen (ou oxa-Cope).

É possível prever a estereoquímica dos produtos obtidos após os rearranjos<sup>117,118</sup> pois estas reacções ocorrem por rearranjo térmico com simetria suprafacial, passando pelo estado mais baixo em energia que é aquele em que os seis membros da molécula se encontram na conformação de cadeira (**Esquema I.18.**).



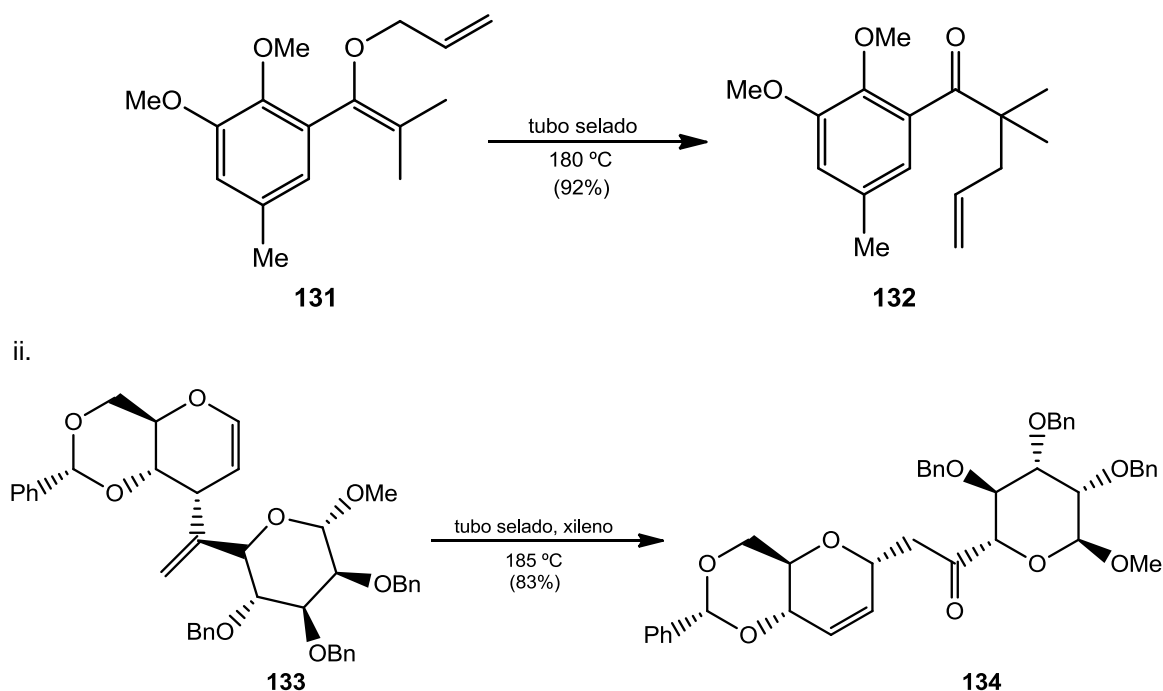
**Esquema I.18** – Rearranjo de Claisen - estado de transição de seis membros (conformação de cadeira).

A maior diferença entre os rearranjos de Cope e os rearranjos de Claisen é relativa à cadeia carbonada do sistema de rearranjo. A presença de um hetero-átomo (um oxigénio neste caso) na cadeia envolvida nas reacções de Claisen permite uma diferente reactividade do sistema. De forma similar aos rearranjos oxi-Cope onde os produtos obtidos possuem um grupo carbonilo (após o rearranjo e prototropia), os produtos obtidos nos rearranjos de Claisen dão directamente compostos com carbonilo, o que faz destes rearranjos reacções irreversíveis.

Estes tipos de rearranjos podem ser classificados em dois grupos distintos,<sup>119</sup> dependendo da natureza das ligações duplas envolvidas no rearranjo:

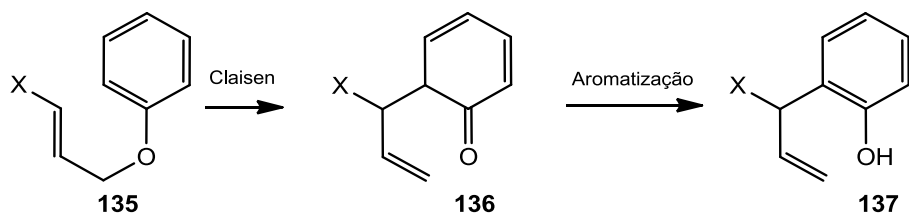
- rearranjo de **Claisen alifático**, se uma das ligações duplas fizer parte de um grupo vinílico ou acetilénico; é um dos métodos mais frequentemente utilizados para preparação de centros quaternários em sistemas cíclicos. Estes rearranjos requerem, na maioria dos casos, temperaturas elevadas (150-200 °C) para ocorrerem embora sejam extremamente exotérmicos. São apresentandos 2 exemplos no **Esquema I.19.**

i.

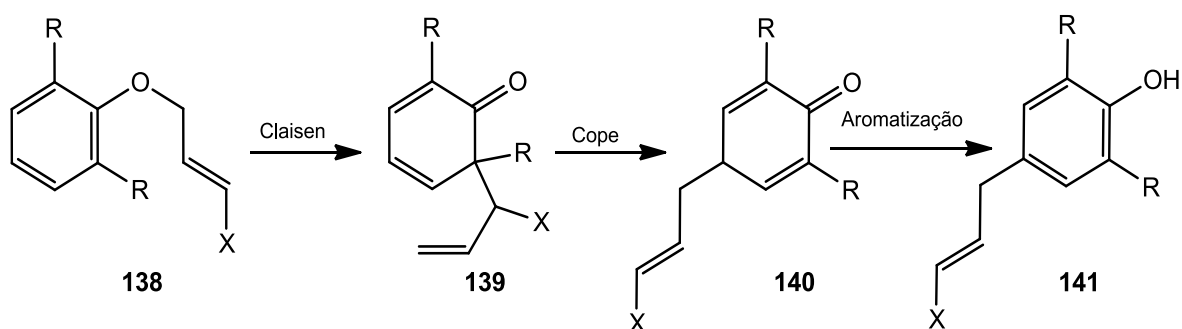


**Esquema I.19** – Rearranjos de Claisen alifáticos (i) Ref. 120; (ii) Ref. 121.

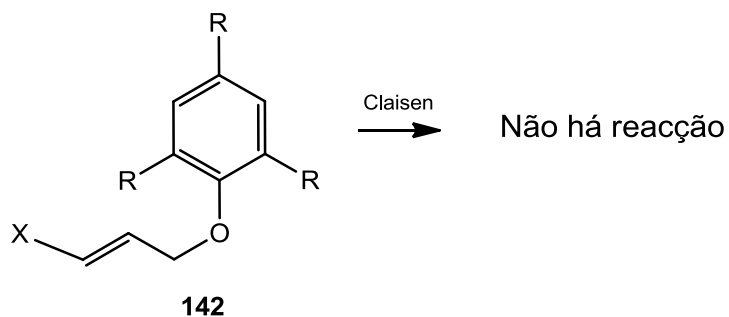
- rearranjo de **Claisen aromático**, no caso de uma das ligações duplas fazer parte de um anel aromático; é a versão mais versátil em termos sintéticos devido à existência de dois (ou até três) centros possíveis para o rearranjo ocorrer. Assim, podem ser ocupadas a posição *para* e as posições *orto* do anel aromático pela cadeia que migra durante o rearranjo. A substituição do anel aromático permite prever qual a migração da cadeia. Pode assim obter-se por rearranjo uma *orto*-dienona (**136**) num anel aromático não substituído em *orto* e *para*, como por exemplo em **135**, obtendo-se posteriormente um *o*-alilfenol (**137**) por isomerização (rearranjo *orto*-Claisen) (**Esquema I.20**). Em anéis aromáticos *orto* substituídos (**138**), o rearranjo ocorre inicialmente para uma posição *orto* substituída (**139**) que, devido à substituição, não permite à molécula recuperar a sua aromaticidade. Um novo rearranjo [3,3] sigmatrópico (um rearranjo de Cope) para a posição *para* do anel aromático tem como força motriz a não-rearomatização do anel, obtendo-se uma *para*-dienona (**140**) e, por isomerização desta última, um *p*-alilfenol (**141**) (rearranjo *para*-Claisen) (**Esquema I.21**). Em anéis trissubstituídos (**142**) não se verificam reacções de rearranjo (**Esquema I.22**)<sup>122</sup>.



**Esquema I.20** – Esquema geral de um rearranjo de *orto*-Claisen aromático.

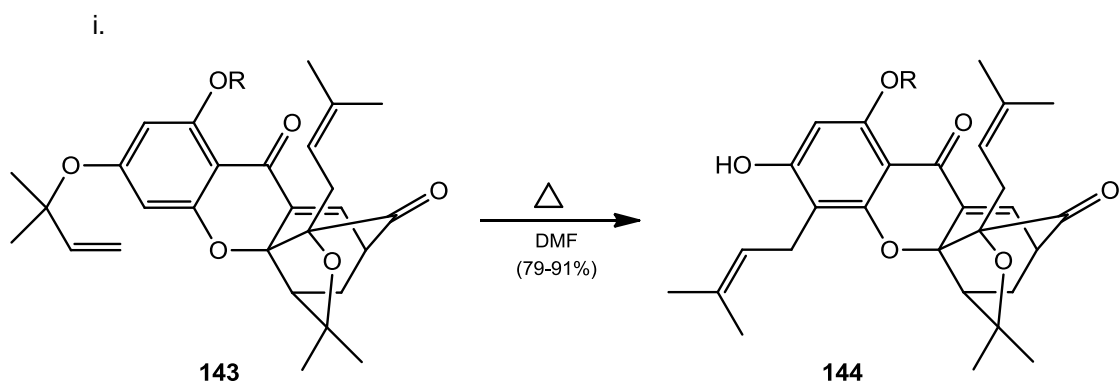


**Esquema I.21** – Esquema geral de um rearranjo de *para*-Claisen aromático.



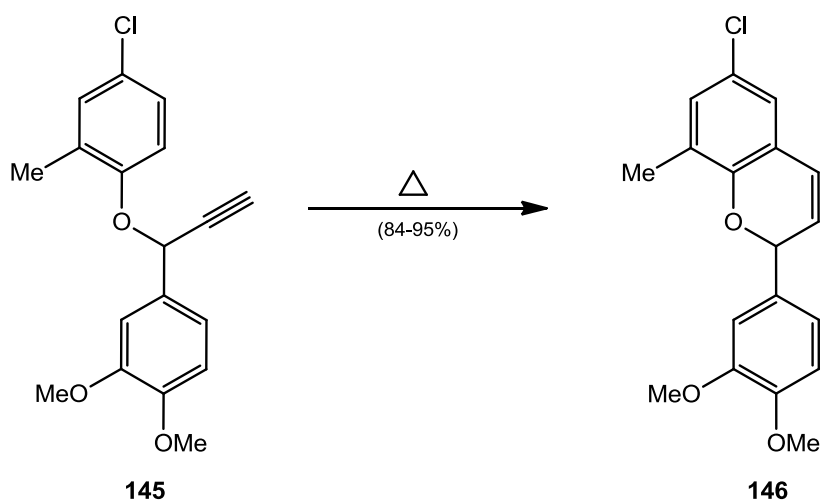
**Esquema I.22** – Esquema geral de um rearranjo de Claisen aromático.

Encontram-se alguns exemplos no **Esquema I.23**. A síntese de xantonas e seus derivados (exemplo i) bem como a síntese de flavenos (exemplo ii) e são alguns dos exemplos da diversidade de aplicações destas reacções na síntese de produtos naturais.





ii.



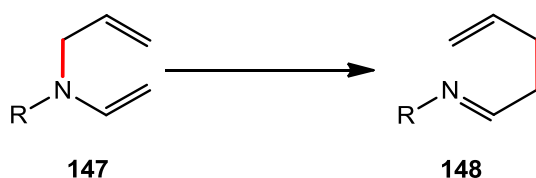
**Esquema I.23** – Exemplos de rearranjos de Claisen aromáticos (i) Ref. 123; (ii) Ref. 124.

Devido à sua potencialidade em Síntese Orgânica, foram desenvolvidas diversas reacções com *nuances* deste tipo de rearranjos, das quais se destacam, por exemplo, as de Eschenmoser-Claisen,<sup>125,126</sup> as de Ireland-Claisen<sup>127,128</sup> e as de Carroll-Claisen,<sup>129,130</sup> entre muitas outras.

## I.6. Rearranjo de Amino-Claisen (3-aza-Cope)

À semelhança dos rearranjos de Claisen, também nos casos em que o hetero-átomo é um azoto temos reacções de rearranjo; são designados por rearranjos de amino-Claisen ou 3-aza-Cope (**Esquema I.24**).

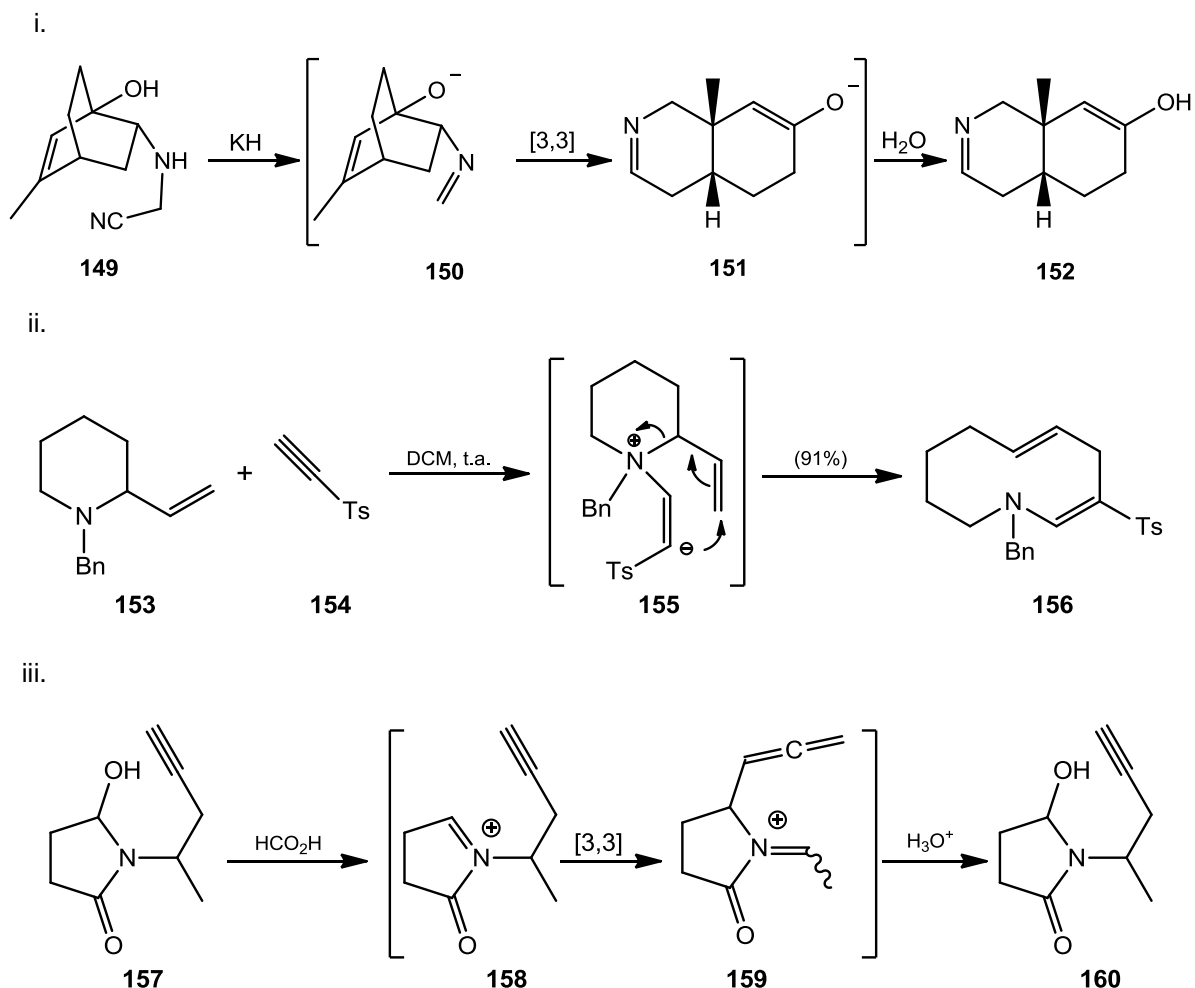
Tanto os rearranjos aza-Cope alifáticos como os aromáticos necessitam normalmente de condições mais drásticas (200-350°C) do que os correspondentes rearranjos de Claisen (150-200°C) devido à menor electronegatividade do átomo de azoto em relação ao de oxigénio. Os produtos formados por rearranjos aza-Cope aromáticos são as anilinas, ocorrendo de forma análoga ao que acontece com rearranjos de Claisen aromáticos.<sup>131, 132</sup>



**Esquema I.24** – Rearranjo de amino-Claisen (ou 3-aza-Cope).

Os rearranjos de aza-Cope também podem ocorrer com catálise ácida ou básica, por

quaternização do azoto presente no sistema de rearranjo ou por catálise de paládio. Existem inúmeros exemplos dos quais se apresentam alguns exemplos no **Esquema I.25**.



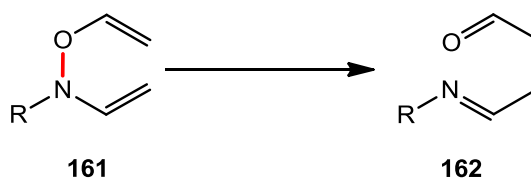
**Esquema I.25** – (i) Ref. 133; (ii) Ref. 134; (iii) Ref. 135.

## I.7. Rearranjos 3-aza-4-Oxa-Cope

Se a utilização dos métodos anteriormente descritos tem diversa aplicabilidade à síntese, os rearranjos de hetero-Cope não são excepção.

As hidroxilaminas são conhecidas pelas suas propriedades nucleofílicas. Tal como as óximas e os ácidos hidroxâmicos, que apresentam as mesmas características estruturais, as hidroxilaminas podem rearranjar em condições adequadas. A força-motriz para este tipo de rearranjos é simultaneamente a quebra da ligação N-O, de baixa energia, e a formação de ligações mais fortes.

O rearranjo mais frequente de hidroxilaminas substituídas é o rearranjo 3-aza-4-oxa-Cope (**Esquema I.26**).<sup>136</sup>



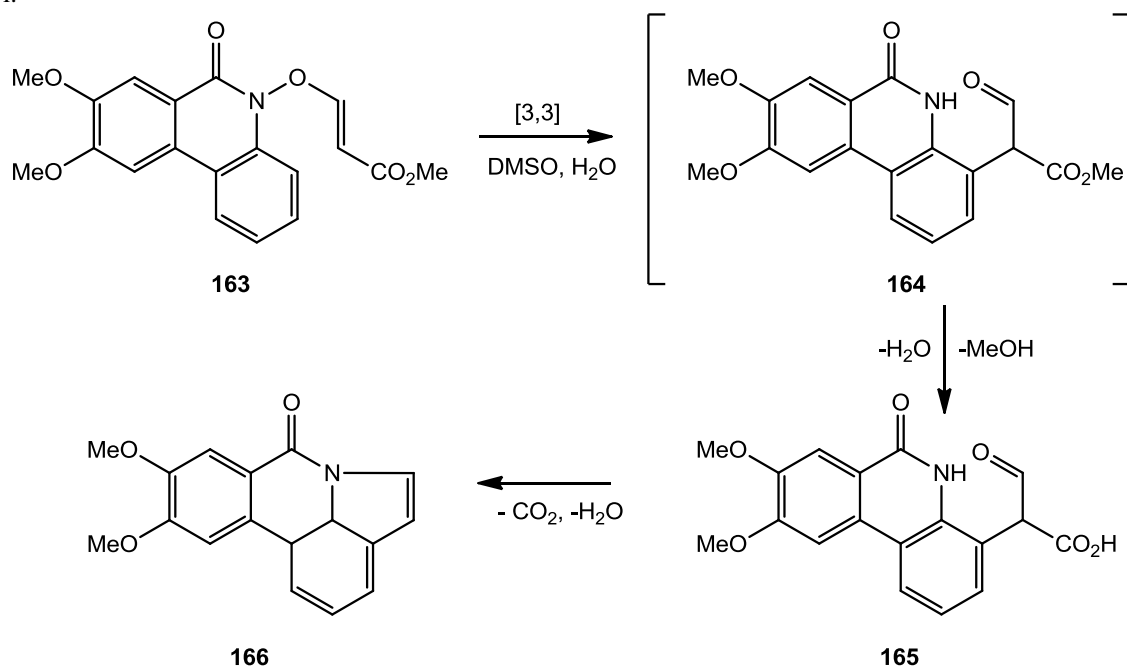
**Esquema I.26** – Rearranjo de 3-aza-4-oxa-Cope.

Este tipo de rearranjo, que ocorre geralmente em condições suaves e de temperatura mais baixa, permite a obtenção de compostos heterocíclicos, tais como benzofuranos,<sup>137,138</sup> imidazóis,<sup>139,</sup><sup>140</sup> oxazolidinas,<sup>141, 142</sup> indoles,<sup>143-146</sup> anilinas<sup>147,148</sup> e pirimidinas.<sup>149</sup>

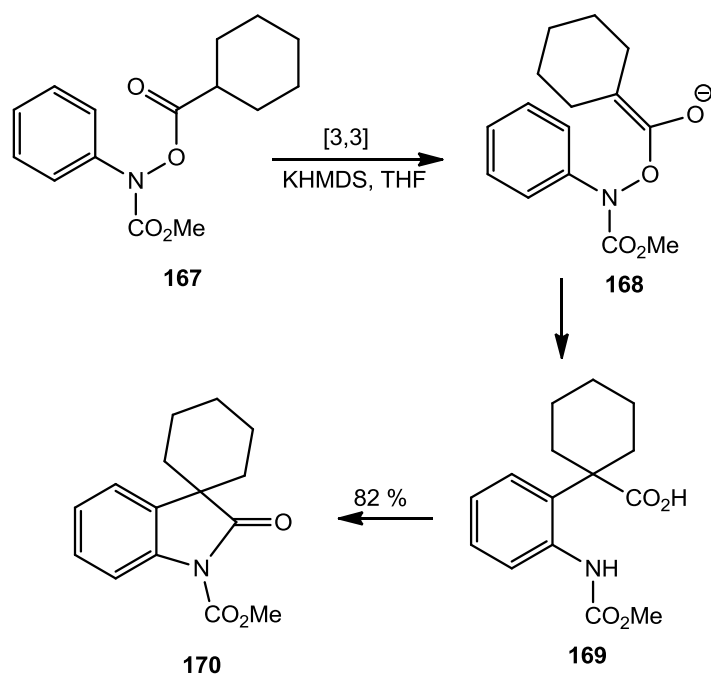
Há três formas distintas através das quais este tipo de rearranjo pode ocorrer:

- a) através de um **sistema 3-aza-4-oxa-1,5-diénico**. Um exemplo deste tipo de sistema de rearranjo pode ser encontrado na síntese do alcalóide pratosina (**166**), descrita por Prabhakar e colaboradores (**Esquema I.27.-i**),<sup>150</sup> por aquecimento em DMSO na presença de água, o rearranjo ocorre, seguido por hidrólise do éster, descarboxilação e ciclização, obtendo-se directamente o produto natural desejado;
- b) através de **derivados da hidroxilamina-enol**. A formação de oxindole *spiro*-cíclico a partir de um ácido N-fenil-O-acilhidroxâmico é um exemplo deste tipo de sistema de rearranjo no qual, usando uma base (geralmente forte), se forma o enolato, sendo assim criada a ligação que entra no sistema de rearranjo (**Esquem I.27.-ii**).<sup>151</sup>
- c) através de **derivados das óximas**. Nestes casos, as oximas de partida sofrem alterações na sua estrutura C=N-OR, de forma a que o rearranjo possa ocorrer posteriormente. São apresentados dois exemplos (**Esquema I.27 -iii e iv**): em iii) descreve-se a síntese de uma 4-oxazoli-2-ona por rearranjo sigmatrópico de um derivado de hidroxilamina; este por sua vez é obtido por reacção da ceto-oxima com dimetilcarbonato a altas temperaturas e em meio básico.<sup>152,153</sup> Em iv) reporta-se o rearranjo sigmatrópico de hidroxilaminas que dão origem aos produtos naturais com actividade biológica coumestano,<sup>154</sup> stemofurano e eupomatenóide.<sup>155</sup>

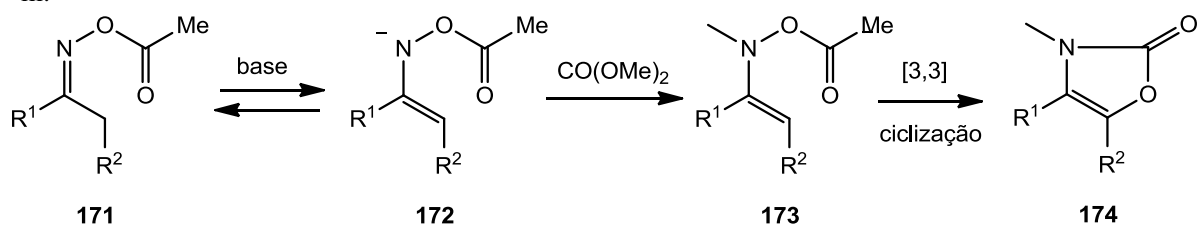
i.



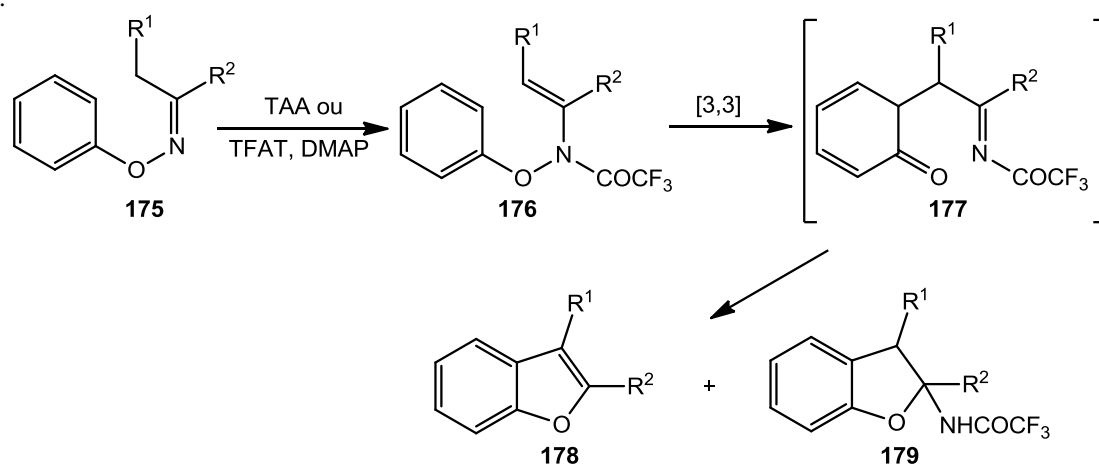
ii.



iii.



iv.

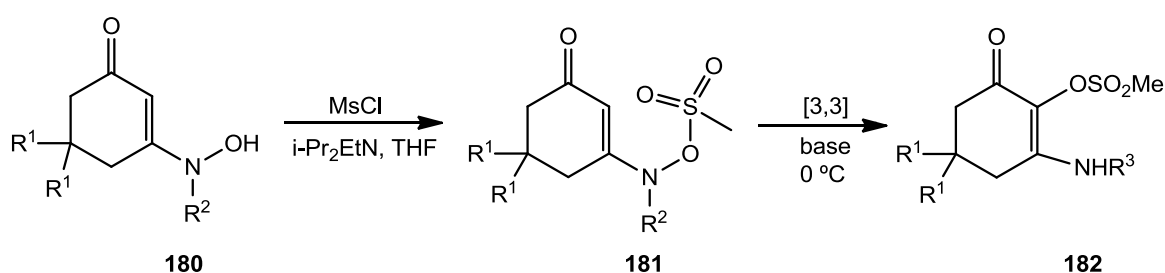


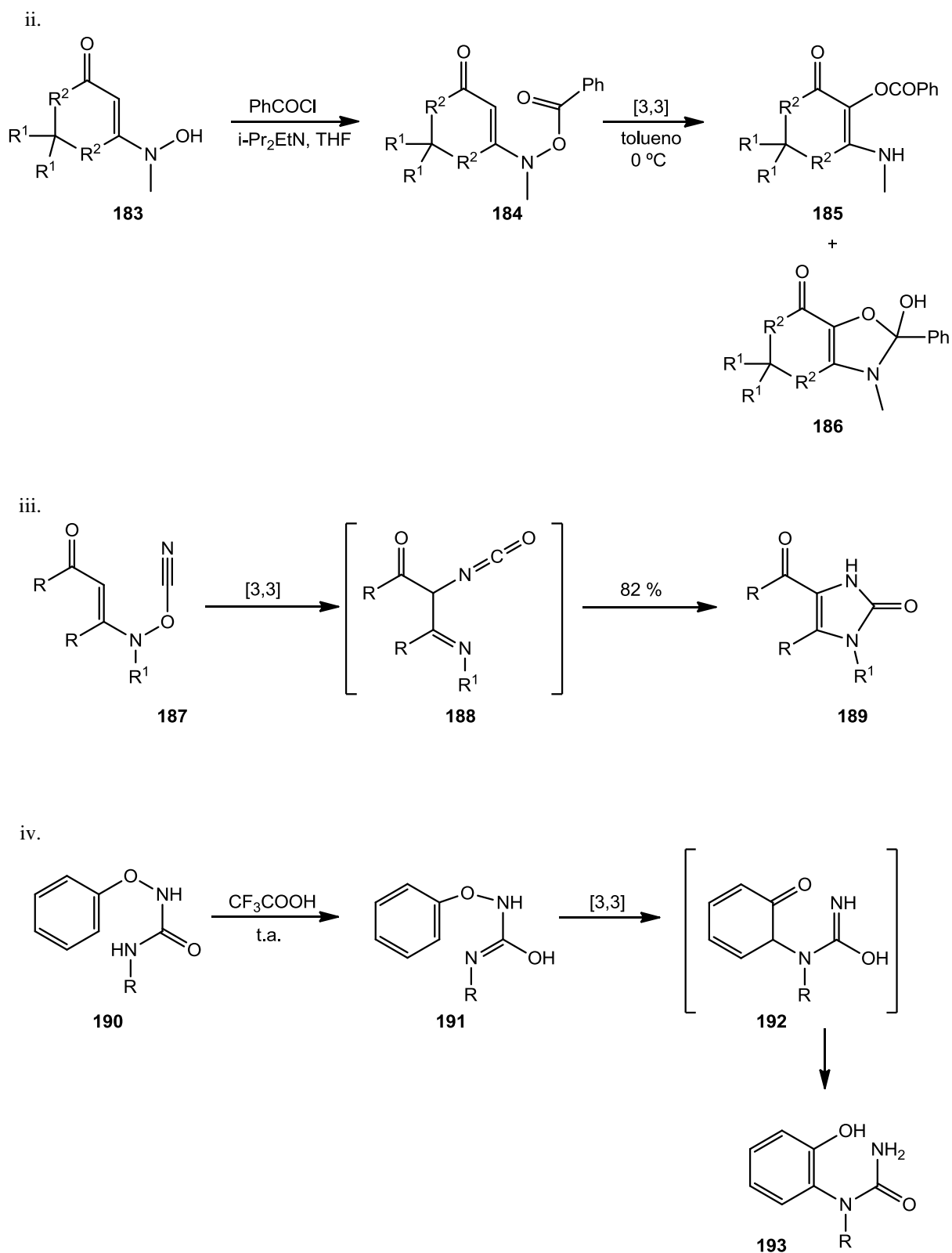
Esquema I.27 – Exemplos de rearranjos 3-aza-4-oxa-Cope.

## I.8. Rearranjos Poli-hetero-Cope

A introdução de outros heteroátomos (N, O, P ou S, por exemplo) no sistema diênico produz sistemas poli-hetero-Cope; no caso das hidroxilaminas, oximas e ácidos hidroxâmicos, esses sistemas também podem sofrer rearranjos [3,3]-sigmatrópicos. Estes rearranjos podem acontecer tanto a temperaturas baixas como a temperaturas altas. No **Esquema I.28** são apresentados alguns exemplos desta categoria de rearranjos.

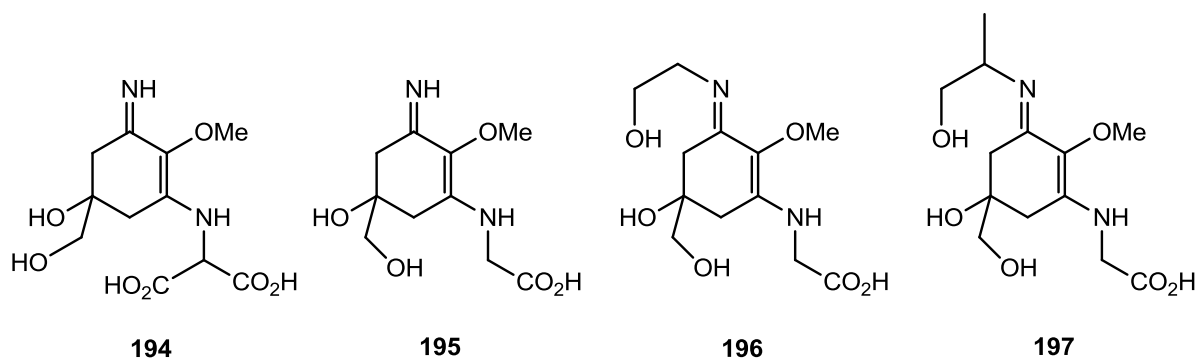
i.



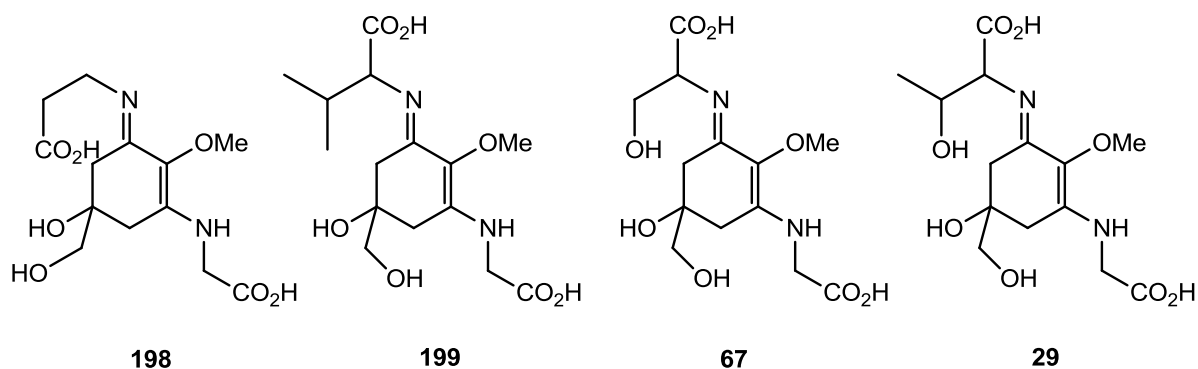


**Esquema I.28** – Exemplos de rearranjos poli-hetero-Cope. i) Ref. 156; ii) Ref. 156; iii) Ref. 157; iv) Ref. 158.

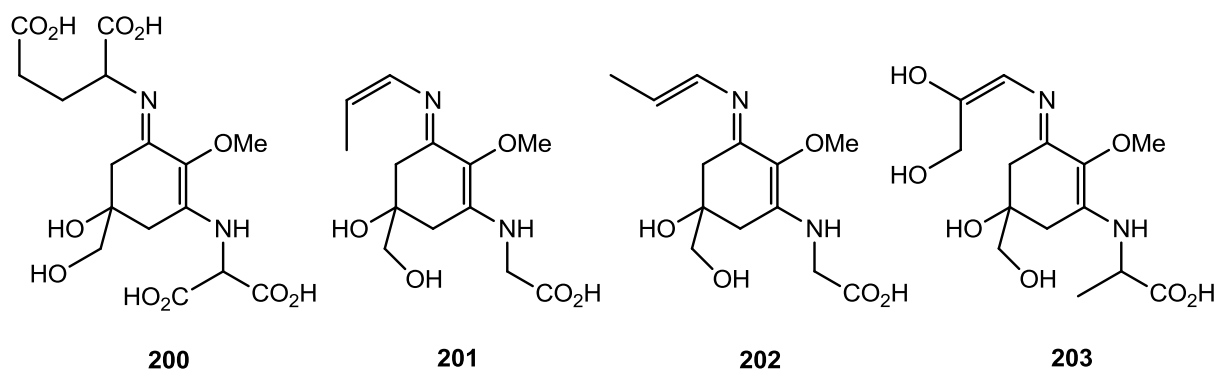
A possibilidade de obtenção de compostos 1,2,3-trissubstituídos em anéis é uma das características destes rearranjos. A importância deste tipo de metodologia traduz-se na possibilidade sintética que fornecem para a síntese de produtos naturais úteis, como é o caso, entre inúmeros outros, dos aminoácidos microsporínicos (**Esquemas I.29. a II.34**, produtos naturais com propriedades anti-UV<sup>84,159-163</sup> (cuja biossíntese deriva do 3-deidroquinato, um precursor do ácido xiquímico),<sup>162</sup> ou do Oseltamivir (Tamiflu®) (**Esquema I.35**), antiviral usado no tratamento de Influenza.<sup>164-169</sup>



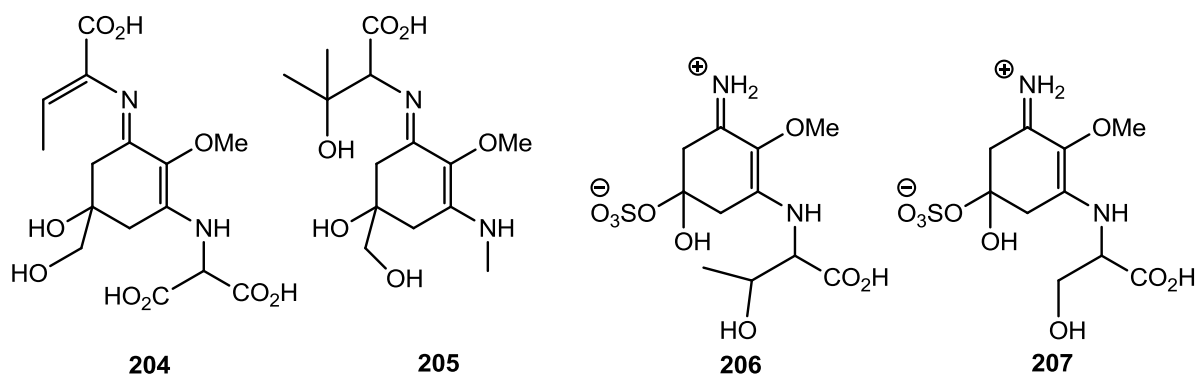
**Esquema I.29** – Aminoácidos microsporínicos: **(194)** palitina-serina; **(195)** palitina; **(196)** asterina-330; **(197)** palitinol.



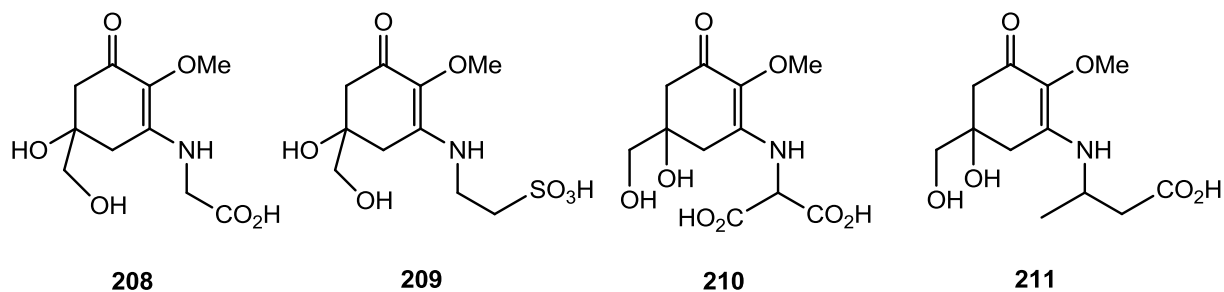
**Esquema I.30** – Aminoácidos microsporínicos: **(198)** microsporina-2-glicina; **(199)** microsporina-glicina-valina; **(67)** shinorina; **(29)** porfira-334.



**Esquema I.31** – Aminoácidos microsporínicos: **(200)** micosporina glutamato-glicina; **(201)** usujireno; **(202)** paliteno; **(203)** euhalothece-362.

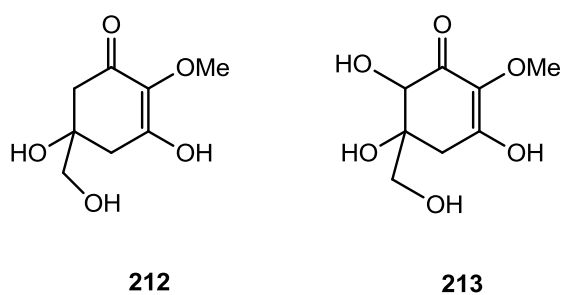


**Esquema I.32** – Aminoácidos microsporínicos: **(204)** ácido paliténico; **(205)** micosporina metilamina-treonina; **(206)** palitina-treonina sulfato; **(207)** palitina-serina sulfato.

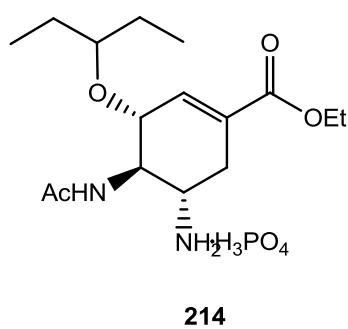


**Esquema I.33** – Aminoácidos microsporínicos: **(208)** micosporina-glicina; **(209)** micosporina-taurina; **(210)** micosporina-serinol; **(211)** micosporina-glutamina.





**Esquema I.34** – Aminoácidos microsporínicos: **(212)** gadusol; **(213)** deoxi-gadusol.



**Esquema I.35** – Tamiflu® (Osetamivir, **214**).

## **II. Capítulo**

## **Resultados e Discussão**

O presente capítulo encontra-se dividido em 2 subcapítulos.

O primeiro trata da síntese da bacilamida e dos seus análogos sintéticos e será dividido em três partes:

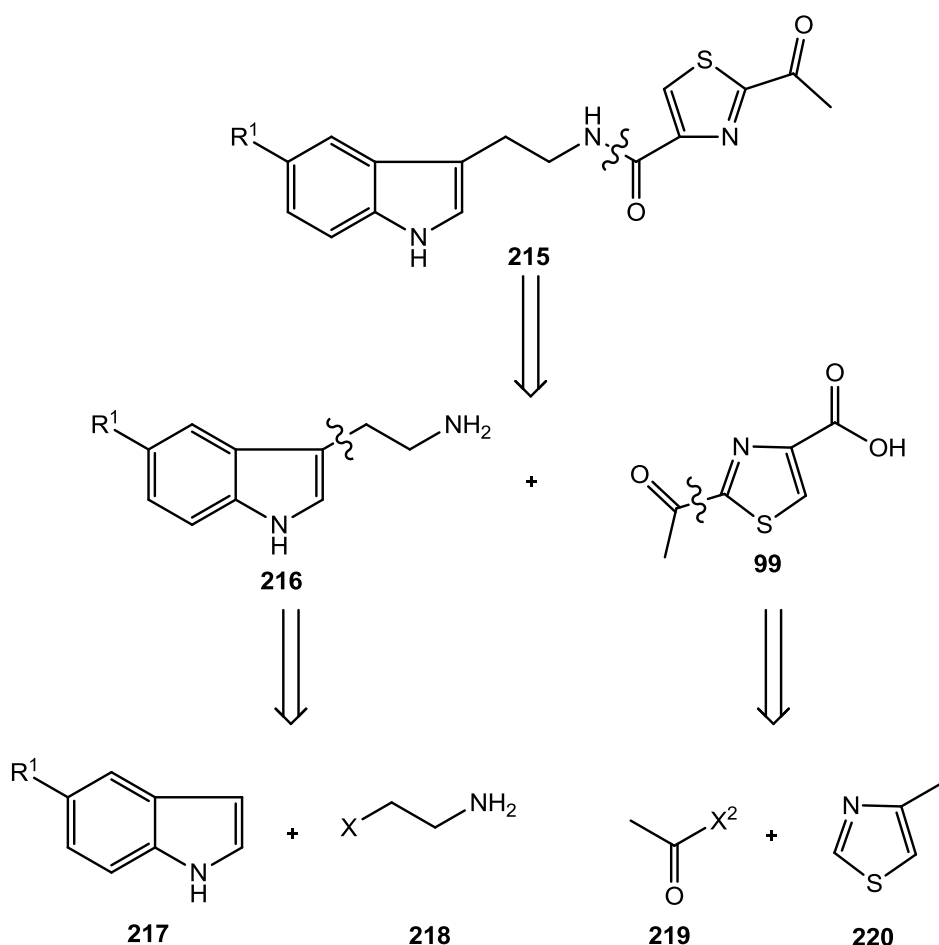
- síntese do ácido derivado do tiazole para reação de acoplamento com as diferentes triptaminas;
- síntese de triptaminas substituídas;
- síntese das diferentes bacillamidas.

O segundo subcapítulo trata dos rearranjos sigmatrópicos e será dividido em 2 partes:

- Síntese das N-hidroxilaminas substituídas para rearranjo;
- Rearranjos sigmatrópicos de N-hidroxilaminas substituídas.

## II.1. Síntese de Bacilamida e análogos sintéticos

Neste primeiro subcapítulo, a discussão dividir-se-á em 3 partes para uma melhor compreensão dos resultados. Esta divisão tem por base a síntese dos compostos necessários à formação da bacilamida e dos seus derivados sintéticos, obtidos a partir do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico e de várias triptaminas. No **Esquema II.1** é apresentada a retrosíntese das bacilamidas e os fragmentos obtidos por desconexão.

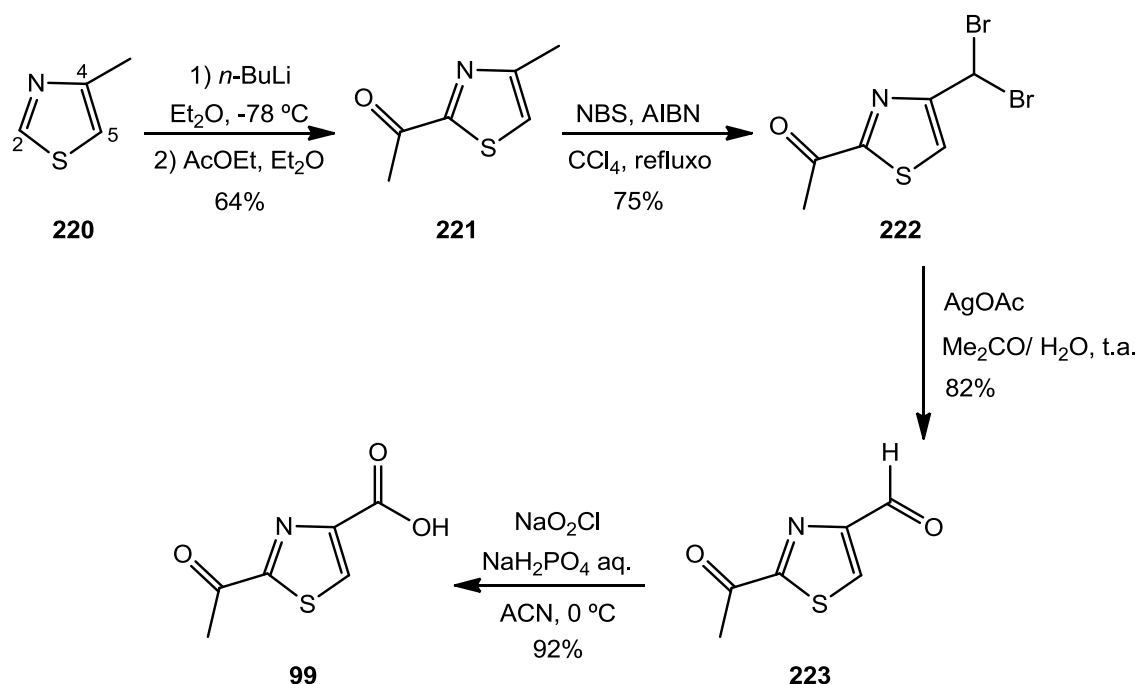


**Esquema II.1** – Retrossíntese das bacilamidas e fragmentos de desconexão.

### II.1.1. Síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico

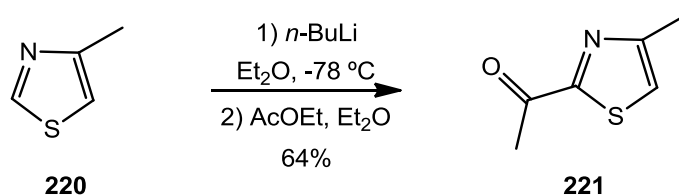
A primeira parte deste capítulo tratará da síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico (**99**), um dos fragmentos obtidos na retrosíntese da bacilamida (ver **Esquema II.1**). A desconexão deste

ácido carboxílico permite obter como fragmento o 4-metil-tiazole (**220**), disponível comercialmente. Partindo assim do tiazole **220**, a estratégia sintética efectuada para obter o composto **99** encontra-se descrita no **Esquema II.2**.



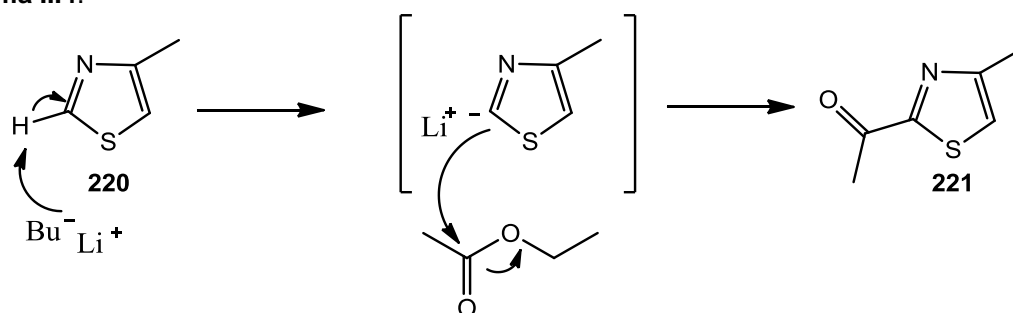
#### II.1.1.1. Síntese do 2-acetil-4-metil-tiazole

Tendo como material de partida o 4-metiltiazole, o primeiro passo da via sintética ácido (2-acetil-tiazole)-4-carboxílico foi efectuada pelo processo descrito no **Esquema II.3**.



A introdução regioespecífica do grupo acetil na posição 4 do anel de tiazole **129**, descrita por Dondoni,<sup>170</sup> envolve a metalação do carbono na posição C-2 por tratamento do material de partida com *n*-butil-lítio em éter etílico seco, a -78 °C, seguindo-se o tratamento do intermediário, um composto de lítio, com acetato de etilo em éter etílico seco; o mecanismo reaccional é descrito no

Esquema II.4.



Esquema II.4 – Mecanismo de formação do 2-acetil-4-metil-tiazole.

Este composto foi obtido com um rendimento de 64%. Os seus dados físicos e espectroscópicos são apresentados na **Tabela II.1**.

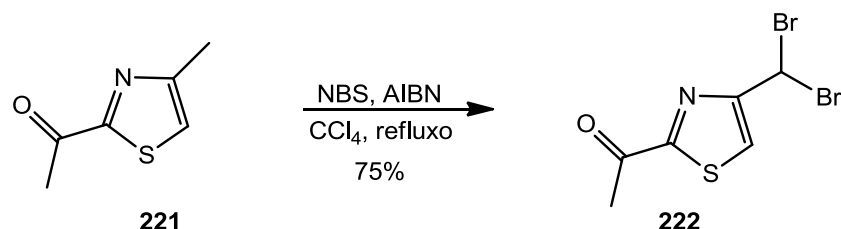
Pela análise dos dados espectroscópicos, é possível confirmar que o composto obtido se trata do 2-acetil-4-metil-tiazole. A favor desta afirmação estão as seguintes observações, a saber: no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN é observada a presença de 2 grupos metilo, com os sinais correspondentes aos seus prótons a 2,53 e 2,70 ppm. Este último corresponde ao grupo metilo adjacente ao carbonilo, no qual os prótons estão mais desblindados. Um sinal para apenas um próton aromático aparece a desvio químico de 7,24 ppm e corresponde ao hidrogénio em C-5, tal como se encontra descrito na literatura.<sup>171</sup> Estes sinais são corroborados pelas banda característica d do grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) no espectro de I.V. que aparece a  $1690\text{ cm}^{-1}$ , indicando a presença de uma cetona conjugada. O ponto de fusão determinado ( $34\text{ }^\circ\text{C}$ , *n*-hexano) para o composto obtido é idêntico ao descrito na literatura.<sup>170,172</sup>

Tabela II.1 – Dados físicos e espectroscópicos de 2-acetil-4-metil-tiazole (221).

Estrutura	Tempo reacção η%	Estado físico	$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) J (Hz)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
 221	1 h 64%	sólido alaranjado 34 °C ( <i>n</i> -hexano)	2,53 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,70 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{O}$ ) 7,24 (1H, s, ArH)	2959 2933 2826 2361 1690 1506 1434

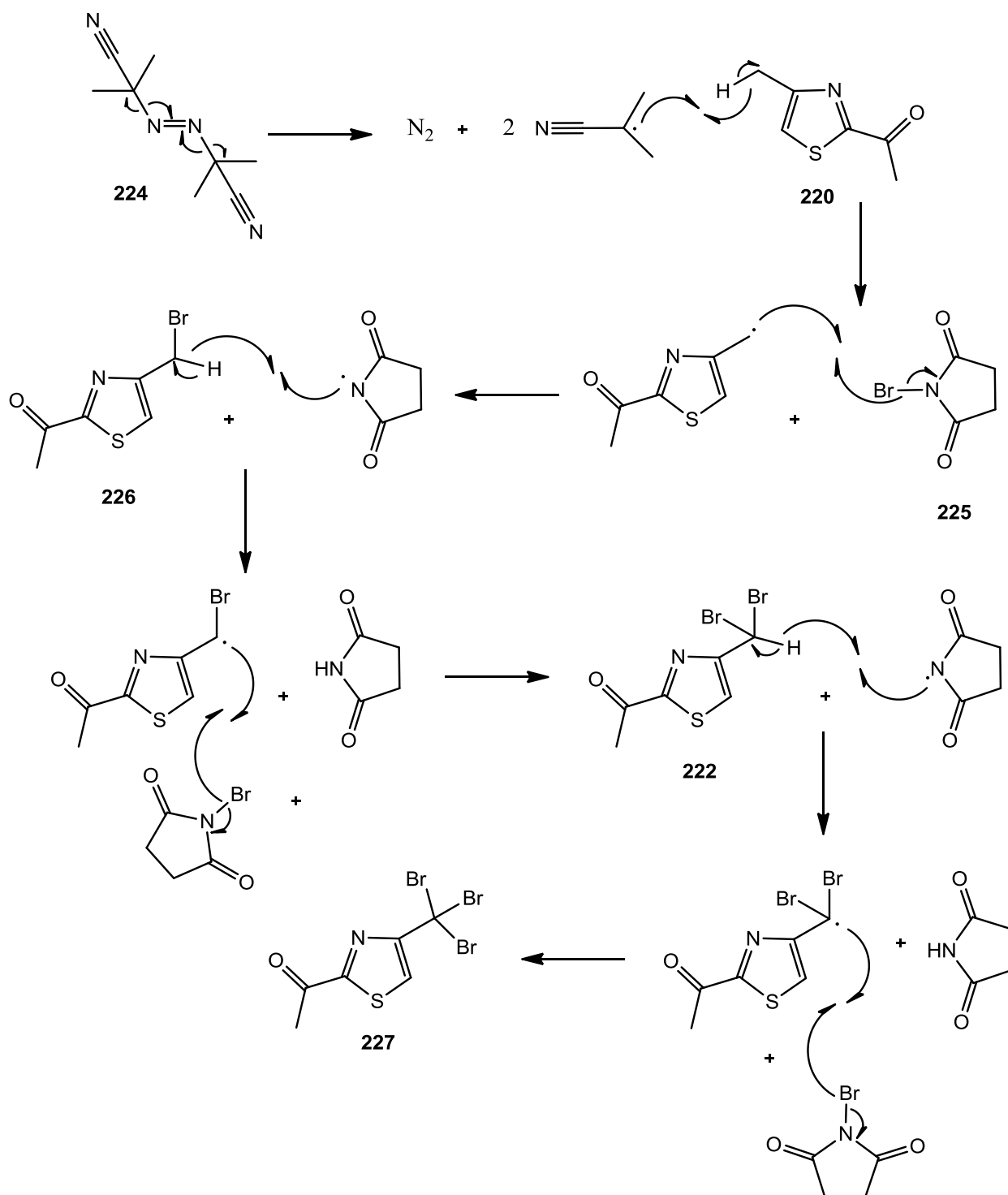
### II.1.1.2. Síntese do 2-acetil-4,4-dibromometil-tiazole

Uma vez obtido o grupo acetilo na posição 2 do anel de tiazole, a estratégia para a obtenção do ácido carboxílico desejado consistiu na ativação do grupo metilo na posição 4. A bromação, tal como é apresentada no **Esquema II.5.**, foi a forma escolhida para funcionalizar o grupo metilo.



**Esquema II.5** – Síntese de 2-acetil-4,4-dibromometil-tiazole.

A reação de bromação com excesso de *N*-bromosuccinimida ocorre por um processo radicalar na presença de AIBN.<sup>173</sup> Esta reação permite a obtenção de compostos com mais do que um átomo de bromo no grupo metilo. Este facto pode ser explicado porque, à medida que os hidrogénios são substituídos por átomos de bromo, torna-se mais lábil a ligação C-H devido ao efeito indutor dos átomos de bromo, aumentando a facilidade com que se podem gerar radicais. A energia necessária para tal diminui, pois as estabilidades dos radicais terciário e secundário são maiores do que no caso do radical primário. O controle reaccional foi feito por c.c.f. até total desaparecimento do 2-acetil-tiazole inicial. O aquecimento da mistura reacional provoca a termólise do AIBN, que origina N<sub>2</sub> e as espécies radicalares iniciais, tal como descrito no **Esquema II.6.**



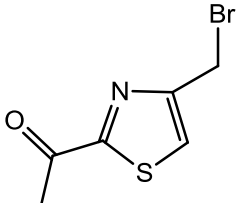
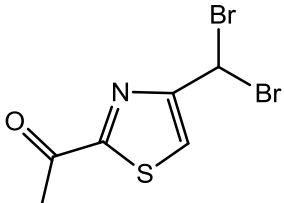
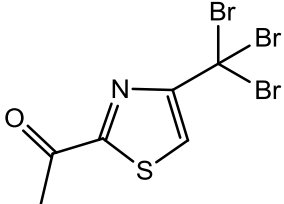
**Esquema II.6** – Mecanismo de formação dos 3 derivados **226**, **222** e **227**, mono-, di- e tri-bromados do 2-acetil-4-metil-tiazole (**221**).

Após isolamento por cromatografia de coluna, os produtos, obtidos com rendimentos de 10% para **226**, 75% para **222** e 15% para **227**, foi possível confirmar a obtenção dos produtos mono-, di- e tri-bromados pela análise dos dados espectroscópicos (**Tabela II.2**). Nos espectros de  $^1H$ -RMN



pode-se observar o desaparecimento do sinal para o grupo metilo a 2,53 ppm característico do 2-acetil-4-metil-tiazole,<sup>171</sup> aparecendo um sinal a 4,62 ppm no caso do composto **226** relativo aos prótons do grupo CH<sub>2</sub>Br<sup>171</sup> e um sinal a 6,80 ppm no caso do composto **222** para o hidrogênio do grupo CHBr<sub>2</sub>.<sup>174</sup> No caso do produto **227** a ausência de sinal confirma a tri-bromação do grupo metilo inicial. A presença de bandas características das ligações C-Br a 1000-1200 cm<sup>-1</sup><sup>175</sup> podem também ser encontradas nos espectros de I.V. dos compostos **222**, **226** e **227**. Os dados de análise elementar e <sup>13</sup>C-RMN permitiram confirmar a atribuição estrutural aos compostos obtidos.

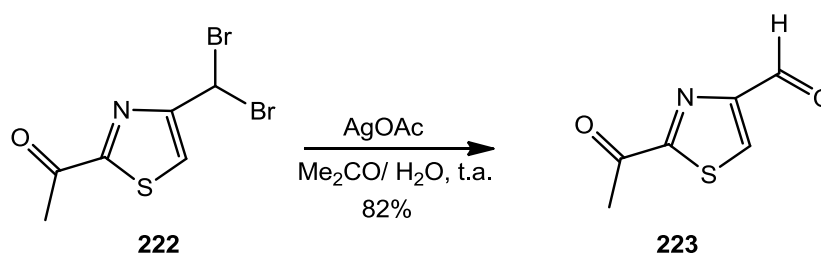
**Tabela II.2** – Dados físicos e espectroscópicos de 2-acetil-4-bromometil-tiazole (**226**), 2-acetil-4,4-dibromometil-tiazole (**222**) e 2-acetil-4,4,4-tribromometil-tiazole (**227**)

Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>226</b></p>	5 h 10%	sólido amarelado 59-60 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / <i>n</i> -hexano 1:4)	2,71 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 4,62 (2H, s, $\text{CH}_2\text{Br}$ ) 7,64 (1H, s, ArH)	26,01 ( $\text{CH}_3$ ) 26,22 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ) 124,95 (C5) 154,38 ( $\text{C}-\text{CH}_2\text{Br}$ ) 167,28 ( $\text{C}-\text{COCH}_3$ ) 191,39 ( $\text{C}=\text{O}$ )	1689 1450 1359 1276 1217 1057	<b>Calculado para <math>\text{C}_6\text{H}_6\text{NOSBr}</math></b> C, 32,74; H, 2,75; N, 6,36; S, 14,57  <b>Determinada</b> C, 32,84; H, 2,57; N, 6,57; S, 14,66
 <p><b>222</b></p>	5 h 75%	sólido alaranjado 66-68,5 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / <i>n</i> - hexano, 1:4)	2,72 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 6,80 (1H, s, $\text{CHBr}_2$ ) 7,92 (1H, s, ArH)	25,89 ( $\text{CH}_3$ ) 32,39 ( $\text{CHBr}_2$ ) 124,82 (C5) 156,68 ( $\text{C}-\text{CHBr}_2$ ) 167,02 ( $\text{C}-\text{COCH}_3$ ) 191,24 ( $\text{C}=\text{O}$ )	1698 1501 1423 1294 1182	<b>Calculado para <math>\text{C}_6\text{H}_5\text{NOSBr}_2</math></b> C, 24,10; H, 1,69; N, 4,68; S, 10,72  <b>Determinada</b> C, 24,30; H, 1,56; N, 4,76; S, 10,90
 <p><b>227</b></p>	5 h 15%	óleo alaranjado	2,77 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 8,13 (1H, s, ArH)	25,13 ( $\text{C}-\text{Br}_3$ ) 25,90 ( $\text{CH}_3$ ) 123,61 (C5) 159,75 ( $\text{C}-\text{CBr}_3$ ) 167,00 ( $\text{C}-\text{COCH}_3$ ) 191,43 ( $\text{C}=\text{O}$ )	3117 1693 1446 1360 1267 1143	<b>Calculado para <math>\text{C}_6\text{H}_4\text{NOSBr}_3</math></b> C, 19,07; H, 1,07; N, 3,71; S, 8,41  <b>Determinada</b> C, 19,28; H, 0,76; N, 3,58; S, 8,47

### II.1.1.3. Síntese do 2-acetil-4-formil-tiazole

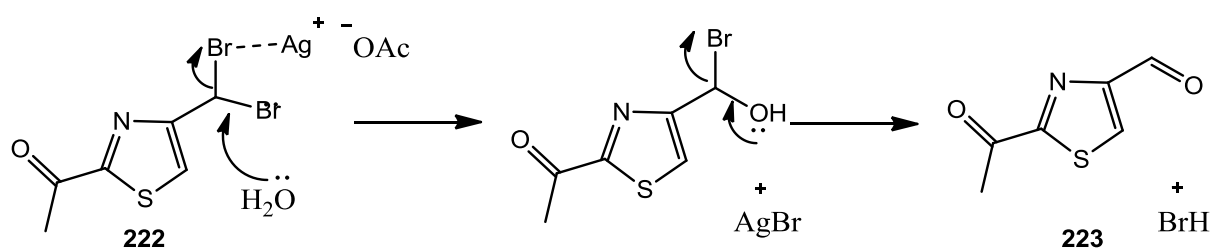
Tentativas de produzir o ácido carboxílico **99** partindo diretamente do composto monobromado **226** com NaNO<sub>2</sub>/AcOH em DMSO<sup>176</sup> ou do composto tribromado **227** diretamente por hidrólise básica revelaram-se infrutíferas.

O composto dibromado **222** foi então transformado num aldeído utilizando as condições<sup>177</sup> descritas no **Esquema II.7**.



**Esquema II.7 – Síntese de 2-acetil-4-formil-tiazole.**

A força motriz desta reação, que permitiu obter o aldeído **223** com um rendimento de 82%, é a complexação da prata com os átomos de bromo do material de partida **222** e a formação do grupo carbonilo final. O esquema reacional desta reação encontra-se no **Esquema II.8**.



**Esquema II.8 – Mecanismo de formação do 2-acetil-4-formil-tiazole.**

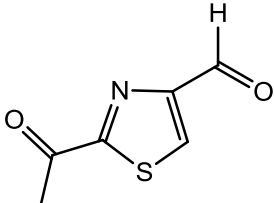
A obtenção do aldeído **223** por separação cromatográfica por coluna dá indicação que este composto, com um ponto de fusão determinado de 57-59 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$ , 3:1), apresenta alguma estabilidade em condições ácidas. Os seus dados físicos e espectroscópicos são apresentados na **Tabela II.3**.

Pela análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN observa-se não só a presença de um sinal correspondente ao próton do aldeído a 10,11 ppm (zona característica<sup>174</sup> destes grupos funcionais) mas também a ausência do sinal a 6,80 ppm presente no composto dibromado **222**. No espectro de

$^{13}\text{C}$ -RMN pode-se observar que existe um sinal a 184,64 ppm relativo ao carbono do aldeído,<sup>174</sup> ausente no espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do material de partida, estando ausente o sinal do carbono  $\text{CBr}_2$  a 32,39 ppm. Para mais, a conjugação da dupla ligação do anel com o grupo carbonilo do aldeído provoca um desvio químico no sinal do carbono na posição 5 do anel, que inicialmente se encontra a 124,82 ppm e no aldeído **223** se encontra a 132,21 ppm.

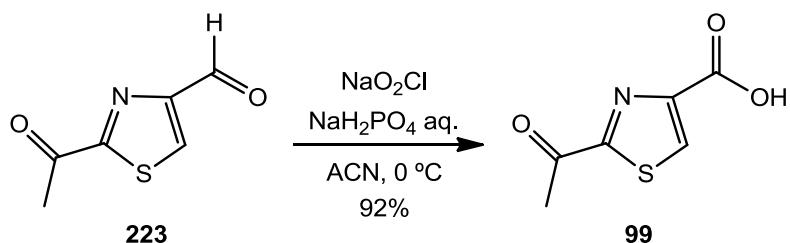
No espectro de I.V. pode-se encontrar 2 bandas características de ligação  $\text{C}=\text{O}$ : a  $1687\text{ cm}^{-1}$  encontra-se a banda correspondente à cetona do grupo acetilo na posição C-2 do anel de tiazole e a  $1699\text{ cm}^{-1}$  a banda correspondente ao grupo aldeído<sup>175</sup> na posição C-4 do anel.

Tabela II.3 – Dados físicos e espectroscópicos de 2-acetil-4-formil-tiazole (**223**).

Estrutura	Tempo reação $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>223</b></p>	30 h 82%	sólido amarelo 57-59 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / <i>n</i> -hexano, 3:1)	2,77 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 8,45 (1H, s, ArH) 10,11 (1H, s, $\text{CHO}$ )	25,97 ( $\text{CH}_3$ ) 132,21 (C5) 155,89 ( $\text{C-CHO}$ ) 167,96 ( $\text{C-COCH}_3$ ) 184,64 ( $\text{CHO}$ ) 191,33 ( $\text{C=O}$ )	3119 2874 1699 1687 1466 1450 1360	<p><b>Calculado para <math>\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}</math></b> C, 46,44; H, 3,25; N, 9,03; S, 20,66</p> <p><b>Determinada</b> C, 46,34; H, 3,06; N, 9,25; S, 20,68</p>

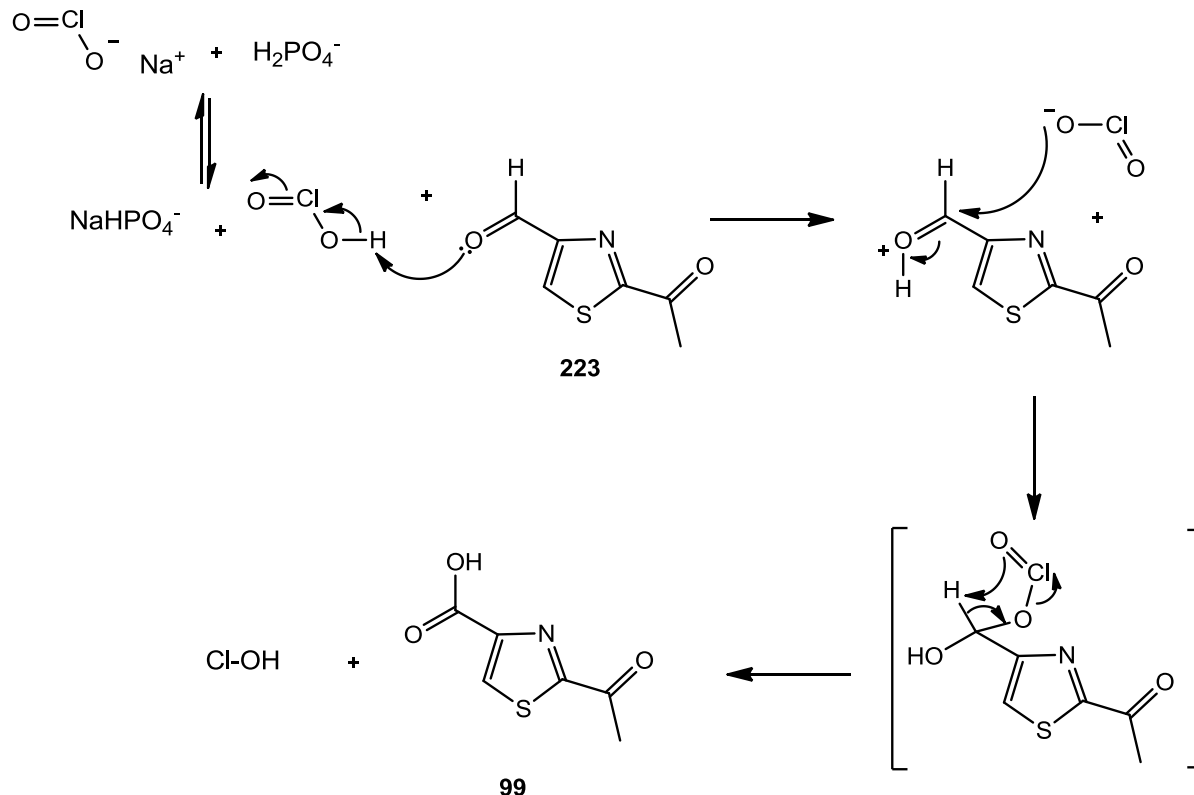
#### II.1.1.4. Síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico

Para se preparar o ácido **99** a partir do aldeído **223** foi realizada uma oxidação de Lindgren-Pinnick,<sup>178</sup> usando as condições descritas no **Esquema II.9**.



**Esquema II.9** – Síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico.

A oxidação de Lindgren-Pinnick utiliza clorito de sódio ( $\text{NaO}_2\text{Cl}$ ) em meio ácido, formando-se *in situ* o ácido cloroso, e consequentemente activando-se o oxigénio do aldeído (**Esquema II.10**). Para assegurar que o meio reaccional se encontra em meio ácido, é utilizada uma solução-tampão de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , sendo o pH da mistura em acetonitrilo próximo de 4.

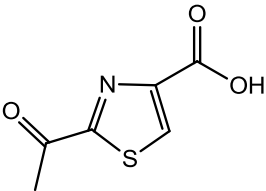


**Esquema II.10** – Mecanismo de formação do 2-acetil-4-formil-tiazole.

Nestas condições, e após purificação por sublimação do produto obtido, pode ser obtido o ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico com um rendimento de 92% na forma de um sólido branco. Os dados físicos e espectroscópicos para o composto são apresentados na **Tabela II.4**.

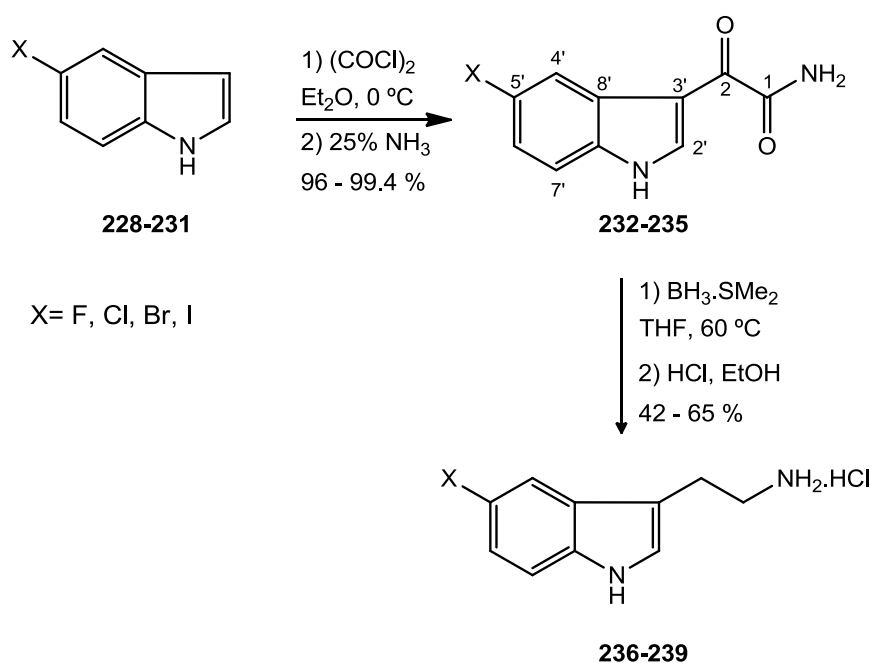
Pela análise espectroscópica e por comparação com valores da literatura,<sup>97,179</sup> é possível afirmar que o produto obtido na reação de oxidação é o ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico. No espectro de <sup>1</sup>H-RMN é observada a presença de 1 próton com desvio químico a 7,58 ppm. Este sinal, na presença de D<sub>2</sub>O, desaparece rapidamente, o que indica tratar-se de um próton lábil. Relativamente ao espectro I.V., uma banda a 1639 cm<sup>-1</sup> com forte absorção está presente, correspondendo ao grupo carbonilo do ácido,<sup>175</sup> bem como uma banda a 3436 cm<sup>-1</sup>, correspondente à deformação axial da ligação O-H. O ponto de fusão, 193-195 °C, está de acordo com o valor descrito na literatura.<sup>179</sup>

**Tabela II.4** – Dados físicos e espectroscópicos de ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico (**99**).

Estrutura	Tempo reação η%	Estado físico	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) J (Hz)	IV (KBr / filme) ν <sub>max.</sub> (cm <sup>-1</sup> )
 <p><b>99</b></p>	20 min 92%	sólido branco 193-195 °C (sublim.)	2,64 (3H, s, <u>CH<sub>3</sub></u> ) 7,58 (1H, s, <u>CO<sub>2</sub>H</u> troca com D <sub>2</sub> O) 8,31 (1H, s, <u>ArH</u> )	3436 1686 1639 1560 1415 1355 1298

## II.1.2. Síntese de Triptaminas substituídas

A estratégia de síntese da bacilamida envolve a condensação de um ácido carboxílico (**99**) e uma amina, a triptamina, que se encontra disponível comercialmente. A preparação de compostos substituídos na posição C-5 do anel de indole da triptamina, para posterior condensação com o ácido carboxílico (**Esquema II.1**) foi também requerida para formação de compostos análogos à bacilamida. Comercialmente encontra-se disponível a 5-metóxi-triptamina, mas as 5-halogeno-triptaminas não estão disponíveis. Neste parte da discussão abordar-se-á a preparação das 5-halogeno-triptaminas partindo dos correspondentes 5-halogeno-indoles, comercialmente disponíveis (**Esquema II.11**).

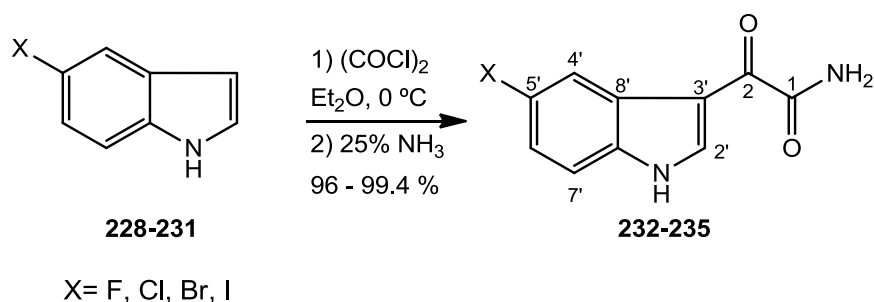


**Esquema II.11** – Via de síntese de 5-halogeno-triptaminas.

### II.1.2.1. Síntese de 2-(5'-halogeno-1'H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamidas

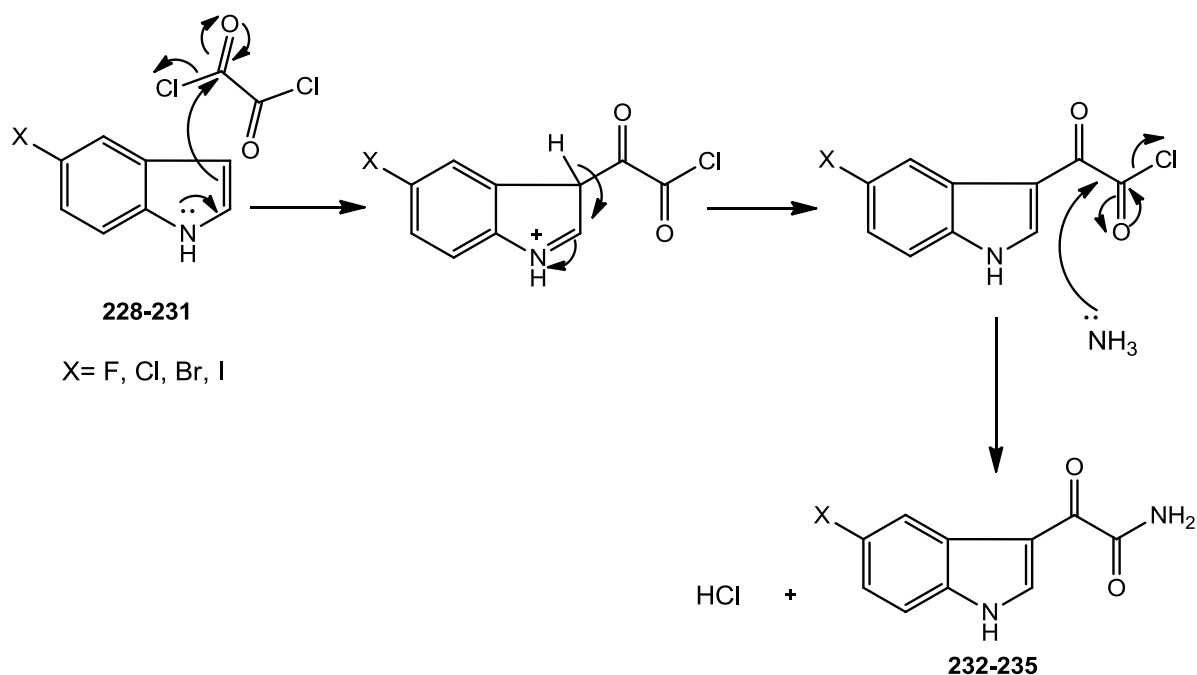
O primeiro passo sintético para a obtenção das 2-(5-halogeno-1H-indol-3-il)-2-oxo-acetamidas **232-235** a partir dos correspondentes 5-halogeno-indoles está descrito no **Esquema II.12**.





**Esquema II.12** – Síntese de 2-(5'-halogeno-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamidas.

A introdução da cadeia lateral nos indoles de partida (**228-231**) foi realizada através de reação de cloreto de oxalilo na posição C-3 do anel, na ausência de base. Os cloretos de acilo resultantes dessas reações foram então adicionados a uma solução de amônia que, por substituição do átomo de cloro permite a obtenção da funcionalidade oxo-acetamida.<sup>180</sup> O mecanismo reaccional do primeiro passo sintético das 5-halogeno-triptaminas está descrito no **Esquema II.13**.



**Esquema II.13** – Mecanismo de formação de 2-(5'-halogeno-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamidas.

Na **Tabela II.5**, podem ser encontrados os dados físicos e espectroscópicos dos compostos **232-235**.

Pela análise dos dados espectroscópicos é possível afirmar que os compostos **232-235** se tratam das 2-(5'-halogeno-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamidas. Nos espectros de <sup>1</sup>H-RMN são observados os sinais (singletos largos) correspondentes aos prótons das ligações N-H para cada um dos compostos: um a 7,74-7,76 ppm e outro a 8,07-8,09 ppm. Estes sinais, na presença de D<sub>2</sub>O,

desaparecem. Estes sinais são corroborados pelas bandas características das vibrações de deformação axial das ligações N-H nos espectros de I.V., que aparecem entre  $3500\text{ cm}^{-1}$  e  $3400\text{ cm}^{-1}$ . Dos espectros de I.V. pode ainda retirar-se informação relativa aos 2 grupos carbonilo presentes nos produtos obtidos: 1 banda relativa à presença da ligação C=O da cetona<sup>175</sup> entre  $1667\text{ cm}^{-1}$  e  $1707\text{ cm}^{-1}$  e outra relativa à ligação C=O da amida entre  $1605\text{ cm}^{-1}$  e  $1653\text{ cm}^{-1}$ .<sup>175</sup>

Tabela II.5 – Dados físicos e espectroscópicos de de 2-(5'-halogeno-1'-H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamidas **232-235**.

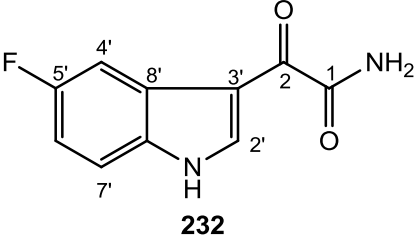
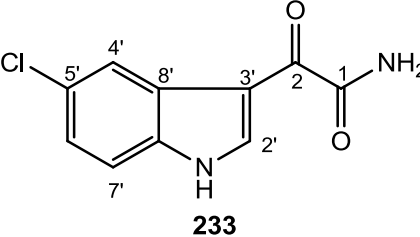
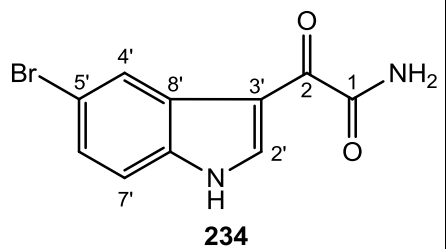
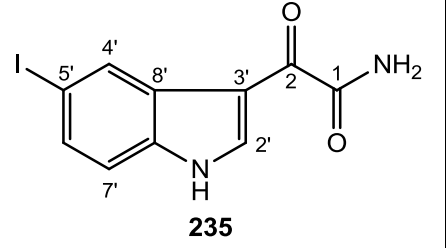
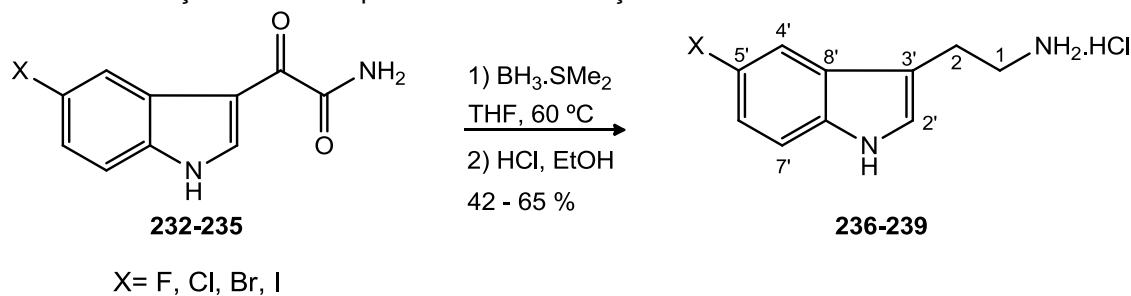
Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>232</b></p>	4,5 h 98%	sólido amarelo-claro 249 °C-250 °C (EtOH)	7,11 (1H, td, $J=1,8$ Hz, $J=9,1$ Hz, ArH) 7,55 (1H, dd, $J=4,5$ , $J=8,6$ , ArH) 7,74 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 7,87 (1H, dd, $J=9,7$ Hz, $J=1,9$ Hz, ArH) 8,08 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 8,72 (1H, s, ArH)	106,04-106,28 (d, 1C, $J=24$ Hz, $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ) 111,29-111,55 (d, 1C, $J=26$ Hz, $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ) 112,11 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ) 113,84-113,94 (d, 1C, $J=10$ Hz, $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ) 126,83-126,94 (d, 1C, $J=11$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ) 132,88 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ) 139,52 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ) 157,79-160,13 (d, 1C, $J=234$ Hz, $\underline{\text{C-F}}$ ) 165,70 (NH- $\underline{\text{C=O}}$ ) 182,78 ( $\underline{\text{C=O}}$ )	3406 3237 1707 1653 1513 1398 1338 1288 1262 1220 1186 1142, 1078 952, 918, 839, 795, 765, 747, 638, 624, 610	Calculado para <b>C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> C, 58,26; H, 3,42; N, 13,59; F, 9,21  Determinada C, 58,29; H, 3,49; N, 13,51
 <p><b>233</b></p>	4,5 h 99%	sólido amarelo-claro 263 °C-264 °C (EtOH)	7,27 (1H, d, $J=8,5$ Hz, ArH) 7,56 (1H, d, $J=8,6$ Hz, ArH) 7,76 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 8,09 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 8,17 (1H, s, ArH) 8,72 (1H, s, ArH)	111,63 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ) 114,26 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ) 120,31 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ) 123,37 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ) 127,15 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ) 127,37 ( $\underline{\text{C-Cl}}$ ) 134,83 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ) 139,37 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ) 165,61 (NH- $\underline{\text{C=O}}$ ) 182,87 ( $\underline{\text{C=O}}$ )	3455 3249 1705 1605, 1561, 1509, 1450, 1386, 1339, 1325, 1285, 1225, 1154, 1140, 1056, 932, 895, 877, 793, 725, 699, 658, 631, 618	Calculado para <b>C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> C, 53,95; H, 3,17; N, 12,58; Cl, 15,92  Determinada C, 53,85; H, 3,19; N, 12,55

Tabela II.5 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos de de 2-(5'-halogeno-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamidas **232-235**.

Estrutura	Tempo reacção η%	Estado físico	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sup>6</sup> ) δ (ppm) J (Hz)	<sup>13</sup> C-RMN ( DMSO-d <sup>6</sup> ) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν <sub>max.</sub> (cm <sup>-1</sup> )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>234</b></p>	4,5 h 96%	sólido amarelo-pálido 276 °C-278 °C (EtOH)	7,39 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz, ArH) 7,52 (1H, d, <i>J</i> = 8,6 Hz, ArH) 7,76 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 8,09 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 8,33 (1H, s, ArH) 8,71 (1H, s, ArH)	111,50 (C <sub>indole</sub> ) 114,66 (CH <sub>indole</sub> ) 115,22 (C-Br) 123,30 (CH <sub>indole</sub> ) 125,92 (CH <sub>indole</sub> ) 127,94 (C <sub>indole</sub> ) 135,07 (C <sub>indole</sub> ) 139,18 (CH <sub>indole</sub> ) 165,57 (NH-C=O) 182,86 (C=O)	3453 3245 1703 1605 1561, 1509, 1444, 1382, 1336, 1285, 1225, 1151, 1022, 928, 885, 877, 793, 721, 700, 652, 617	<b>Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> C, 44,97; H, 2,64; N, 10,49; Br, 29,92  <b>Determinada</b> C, 44,77; H, 2,69; N, 10,52
 <p><b>235</b></p>	4,5 h 99%	sólido amarelo-vivo 299 °C-301 °C (EtOH)	7,39 (1H, dd, <i>J</i> = 3,2 Hz, 8,6 Hz, ArH) 7,53 (1H, sl, ArH) 7,75 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 8,07 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 8,54 (1H, d, <i>J</i> = 1,5 Hz, ArH) 8,65 (1H, d, <i>J</i> = 2,6 Hz, ArH)	87,12 (C-I) 111,22 (C <sub>indole</sub> ) 115,03 (CH <sub>indole</sub> ) 128,62 (C <sub>indole</sub> ) 129,54 (CH <sub>indole</sub> ) 131,43 (CH <sub>indole</sub> ) 135,47 (C <sub>indole</sub> ) 138,78 (CH <sub>indole</sub> ) 165,64 (NH-C=O) 182,89 (C=O)	3400 3207 1667 1617 1589, 1517, 1465, 1400, 1342, 1321, 1287, 1226, 1154, 1135, 1103, 927, 878, 865, 800, 786, 737, 654	<b>Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> C, 38,24; H, 2,25; N, 8,92; I, 40,41  <b>Determinada</b> C, 38,28; H, 2,27; N, 8,99

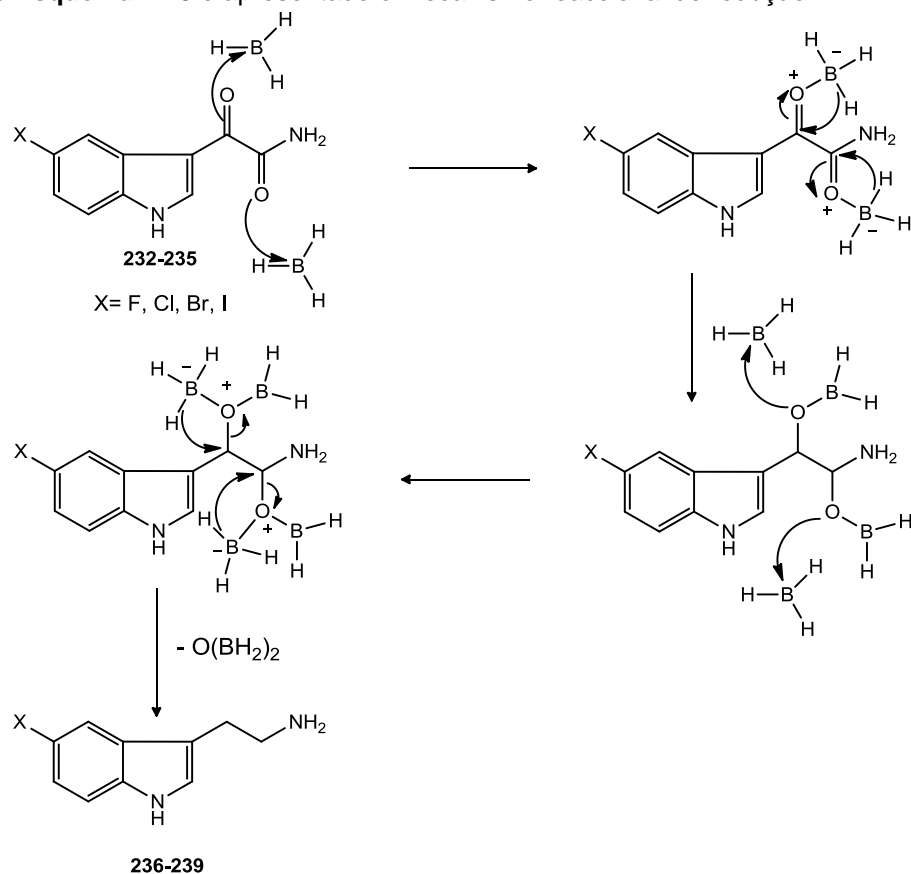
### II.1.2.2. Síntese de 5-halogeno-triptaminas, hidrocloreto

Após a preparação das 2-(5'-halogeno-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamidas **232-235**, o passo seguinte envolve a redução dos carbonilos da cadeia lateral dos compostos. No **Esquema II.14** são descritas as condições utilizadas para essa transformação.



**Esquema II.14** – Esquema reaccional para obtenção de 5-halogeno-triptaminas (hidrocloreto).

A utilização do complexo  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  como agente redutor em THF anidro garante a transformação química tanto dos carbonilos das cetonas como dos carbonilos das amidas em grupos metileno. No **Esquema II.15** é apresentado o mecanismo reaccional de redução.



**Esquema II.15** – Mecanismo reaccional da síntese de 5-halogeno-triptaminas.

O tratamento posterior com ácido clorídrico concentrado em EtOH dos compostos não isolados obtidos após a redução permite obter os hidrocloreto das 5-halogeno-triptaminas com rendimentos entre 42 e 45%.

Os dados físicos e espectroscópicos para os compostos **236-239** são apresentados na **Tabela II.6**. A sua análise permite afirmar que se tratam dos hidrocloreto das 5-halogeno-triptaminas. Nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN são observados, para cada uma das triptaminas **236-239**, dois sinais correspondentes a grupos metileno; estes sinais apresentam-se como tripletos, a desvios químicos de 2,85-2,99 ppm e 3,17-3,19 ppm, e com constantes de acoplamento ( $J$ ) de 6,8-6,9 Hz (características de prótons que se encontram em posições vicinais). A reforçar esta evidência, os espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN destes compostos apresentam sinais de carbonos secundários a 22,85-22,92 ppm a 39,97-39,98 ppm<sup>174</sup> relativos aos grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ), o que não se verifica nos compostos de partida **232-235**.

É de notar que os prótons do grupo metileno adjacente à amina primária se encontram mais desblindados (3,17-3,19 ppm) nos compostos isolados (hidrocloreto) do que nas triptaminas livres (2,90-2,97 ppm).<sup>180</sup> Este facto deve-se à protonação do azoto, uma vez que os compostos isolados se tratam dos hidrocloreto.

Nos espectros de I.V., as bandas correspondentes aos carbonilos das oxo-acetamidas **232-235** estão ausentes; as bandas características das vibrações de deformação axial das ligações N-H para aminas (sais) podem ser observadas a aproximadamente  $3270\text{ cm}^{-1}$ .<sup>175</sup> A análise elementar obtida para estes compostos está em concordância com os valores calculados para as estruturas identificadas.

Tabela II.6 – Dados físicos e espectroscópicos das 5-halogeno-triptaminas, hidrocloreto **236-239**.

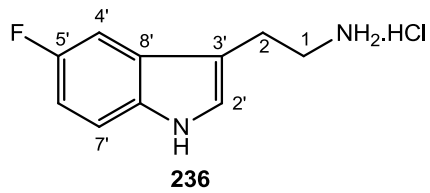
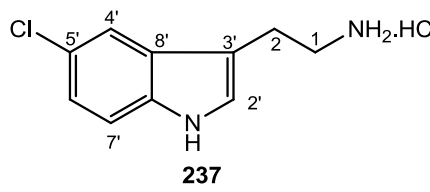
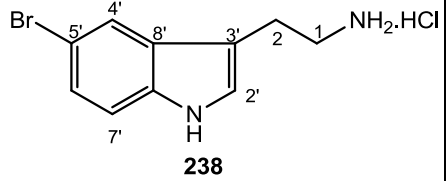
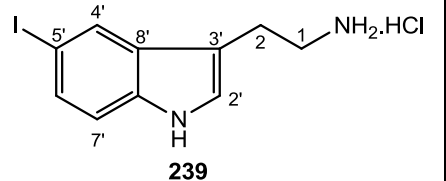
Estrutura	Tempo reação $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>236</b></p>	6 h 42%	sólido castanho-escuro 254 °C-256 °C (EtOH)	2,99 (2H, t, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 3,19 (2H, t, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 6,92 (1H, dt, $J = 1,9$ Hz, 9,2 Hz, ArH) 7,23 (1H, s, ArH) 7,30 (1H, sl, ArH) 7,33-7,36 (1H, m, ArH)	22,92 ( $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ) 39,97 ( $\text{CH}_2$ ) 103,09-106,28 (d, 1C, $J = 23$ Hz, $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 109,56 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 110,48-110,74 (d, 1C, $J = 26$ Hz, $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 113,07-113,17 (d, 1C, $J = 10$ Hz, $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 126,38 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 127,05 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 133,33 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 156,68-158,99 (d, 1C, $J = 231$ Hz, C-F)	3275 3014 2594 1660 1608 1582, 1459, 1487, 1435, 1302, 1252, 1226, 1176, 1101, 1046, 1011, 936, 886, 861, 851, 804, 668, 629	<b>Calculado para <math>\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{Cl}</math></b> C, 55,95; H, 5,63; N, 13,05; F, 8,85; Cl, 16,52  <b>Determinada</b> C, 56,00; H, 5,61; N, 13,05
 <p><b>237</b></p>	6 h 45%	sólido branco 274 °C-276 °C (EtOH)	2,85 (2H, t, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 3,18 (2H, t, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 7,09 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, ArH) 7,19 (1H, s, ArH) 7,33 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, ArH) 7,53 (1H, s, ArH)	22,92 ( $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ) 39,97 ( $\text{CH}_2$ ) 109,19 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 113,47 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 117,85 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 122,37 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 124,74 (C-Cl) 126,03 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 127,86 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 135,16 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ )	3271 2930 2595 1654 1606 1509, 1464, 1431, 1375, 1253, 1233, 1100, 1072, 1048, 1012, 893, 866, 799, 781, 680, 640, 616	<b>Calculado para <math>\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2</math></b> C, 51,97; H, 5,23; N, 12,12; Cl, 30,68  <b>Determinada</b> C, 51,90; H, 5,22; N, 12,11

Tabela II.6 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos das 5-halogeno-triptaminas, hidrocloreto **236-239**.

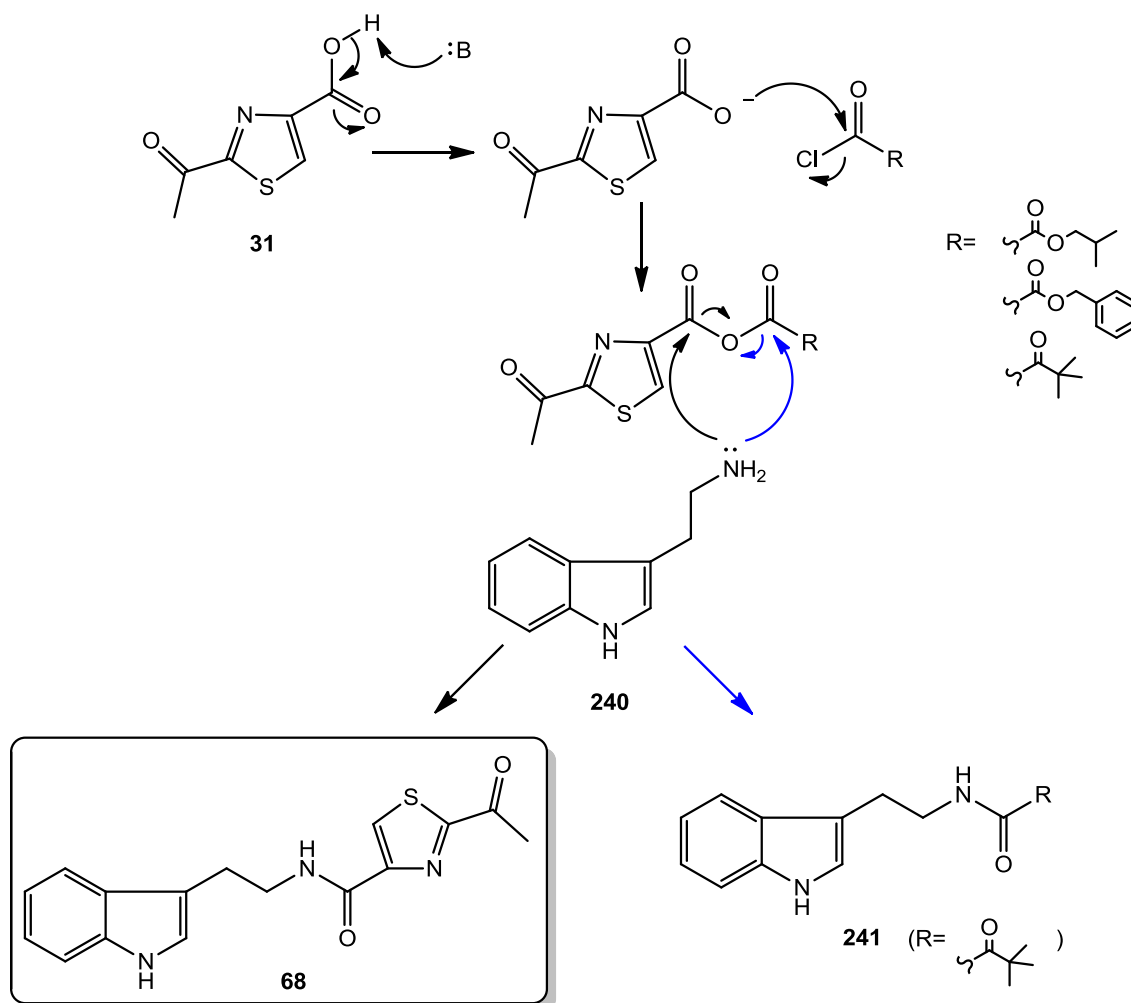
Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>238</b></p>	6 h 50%	sólido castanho 265 °C-267 °C (EtOH)	2,99 (2H, t, $J=6,9$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 3,19 (2H, t, $J=6,9$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 7,19 (1H, s, ArH) 7,22 (1H, d, $J=8,6$ Hz, ArH) 7,30 (1H, d, $J=9,7$ Hz, ArH) 7,71 (1H, s, ArH)	22,85 ( $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ) 39,98 ( $\text{CH}_2$ ) 109,11 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 112,26 ( $\text{C-Br}$ ) 113,92 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 121,00 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 124,94 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 125,90 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 128,56 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 135,43 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ )	3272 2930 2596 1654 1606 1510 1462 1450 1435 1286, 1255, 1233, 1098, 885, 868, 825, 798, 751, 722, 679, 631, 605	<b>Calculado para <math>\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{Cl}</math></b> C, 43,58; H, 4,39; N, 10,17; Br, 29,00; Cl, 12,87  <b>Determinada</b> C, 43,61; H, 4,41; N, 10,16
 <p><b>239</b></p>	6 h 65%	sólido castanho 190 °C-192 °C (EtOH)	2,98 (2H, t, $J=5,6$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 3,17 (2H, sl, $\text{CH}_2$ ) 7,13 (1H, s, ArH) 7,19 (1H, d, $J=6,96$ Hz, ArH) 7,38 (1H, d, $J=8,3$ Hz, ArH) 7,90 (1H, s, ArH)	22,85 ( $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ) 39,98 ( $\text{CH}_2$ ) 82,36 ( $\text{C-I}$ ) 108,80 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 114,39 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 125,48 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 127,40 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 129,41 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 130,49 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 135,85 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ )	3274 2930 1654 1605 1514 1455 1435 1374, 1339, 1233, 1096, 1010, 873, 852, 799, 676, 626	<b>Calculado para <math>\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{IN}_2\text{Cl}</math></b> C, 37,23; H, 3,75; N, 8,68; I, 39,34; Cl, 10,99  <b>Determinada</b> C, 37,17; H, 3,79; N, 8,74



### II.1.3. Síntese da Bacilamida e derivados sintéticos

#### II.1.3.1. Síntese da bacilamida

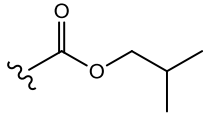
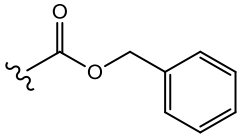
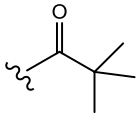
A aparentemente simples tarefa de sintetizar a bacilamida a partir do acoplamento da triptamina com o ácido **99** demonstrou-se ser inesperadamente difícil. A utilização de métodos suaves de activação do ácido carboxílico usando o carbonil-diimidazole,<sup>181</sup> o benzotriazole<sup>182</sup> ou a reacção de Mitsunobu<sup>183</sup> não permitiram obter o produto natural esperado. No entanto, a activação do ácido por formação de anidridos mistos formados *in situ* com cloretos de acilo alquílicos e de arilo na presença de base permitiram obter, por ataque do azoto da triptamina ao carbonilo adjacente ao anel de tiazole, a bacilamida. A formação de carbamatos como produtos secundários, resultantes do ataque do azoto da triptamina ao outro carbonilo dos anidridos mistos foram também, no entanto observados. No **Esquema II.16** é descrito o mecanismo reaccional de formação da bacilamida e das pivalamidas.



**Esquema II.16** – Síntese da bacilamida e pivalamidas por formação de anidridos mistos com cloroformiatos.

A formação destes anidridos mistos fornecem apenas a bacilamida com rendimentos moderados (**Tabela II.7**). No entanto, quando utilizados cloretos de acilo, em particular o cloreto de pivaloílo, a bacilamida foi obtida com rendimento satisfatório (60%), formando-se ainda assim, como produto lateral da reacção, a pivalamida **241** de forma análoga ao que acontece com os carbamatos aquando da utilização dos cloroformatos.

**Tabela II.7** – Rendimentos obtidos para a bacilamida e produtos laterais de reacção.

R	Rendimentos (%)	
	Bacilamida	Produto lateral
	38	30
	22	26
	60	28

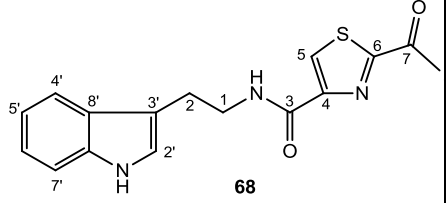
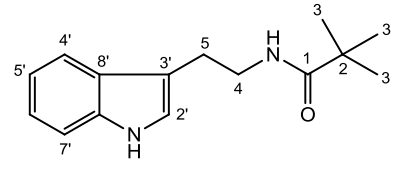
Os dados físicos e espectroscópicos para a bacilamida e para a pivalamida **241** são apresentados na **Tabela II.8**.

Relativamente à bacilamida, no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN aparecem 2 sinais para protões de grupo N-H, um com desvio químico a 8,64 ppm relativo à amida e outro, a desvio químico de 10,82 ppm, relativo à amina do anel indole. Estes sinais, na presença de  $\text{D}_2\text{O}$ , deixam de ser observados. Dois grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ) são também observados a desvios químicos de 2,96 ppm e 3,58 ppm. A presença do anel de tiazole no composto é confirmada pela presença de 1 protão aromático com desvio químico de 8,64 ppm e pela presença de um grupo metilo, a desvio químico de 2,69 ppm. Esta informação é corroborada pela análise do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, no qual se observa a presença de um carbono quaternário a desvio químico de 159,89 ppm, relativo ao carbono do grupo amida.<sup>85,175</sup> O espectro de I.V. apresenta bandas a  $3401\text{ cm}^{-1}$  e a  $3311\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes à deformação axial das ligações N-H da amida e do anel de indole. Duas bandas intensas a  $1687\text{ cm}^{-1}$  e a  $1660\text{ cm}^{-1}$  estão também presentes no espectro para os carbonilos do grupo acetilo e da amida, respectivamente.<sup>175</sup> O ponto de fusão de 169-170 °C determinado para a bacilamida, obtida como um sólido amarelo-pálido, bem como a espectroscopia de carbono e protão, estão de acordo com os dados reportados na literatura.<sup>85</sup>

Quanto ao produto lateral **241** (*N*-[2'-(1'*H*-indol-3'-il)-etil]-2,2-dimetil-propionamida), isolado na forma de um sólido incolor, o ponto de fusão determinado de 134-135 °C está de acordo com o descrito na literatura.<sup>89</sup> A análise do seu espectro de <sup>1</sup>H-RMN confirma a presença de um sinal a desvio químico de 1,25 ppm, relativo a 3 grupos metilo do grupo *tert*-butilo. São também observados dois sinais, relativos aos prótons da amida e da amina do anel indole, que trocam com D<sub>2</sub>O, a desvios químicos de 8,68 ppm e 10,5 ppm, respectivamente. Estão também presentes os 5 sinais para os prótons aromáticos do anel de indole.

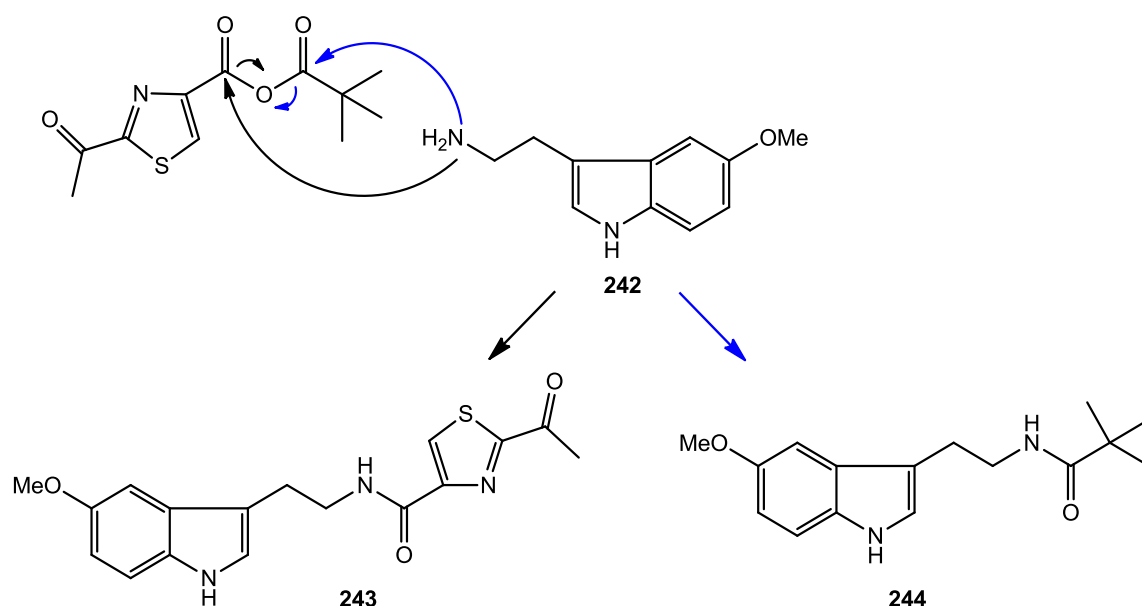
O espectro de I.V. apresenta duas bandas largas a 3262 cm<sup>-1</sup> e a 2955 cm<sup>-1</sup> a confirmar a presença da amida e da amina,. Uma banda com absorção intensa a 1640 cm<sup>-1</sup> respeitante ao carbonilo da amida pode ser também observada no espectro de I.V.

**Tabela II.8** – Dados físicos e espectroscópicos da bacilamida (**68**) e *N*-[2'-(1'*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (**241**).

Estrutura	Tempo reação $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>68</b></p>	4,5 h 60%	sólido amarelo-pálido 169 °C-170 °C (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / <i>n</i> -hexano)	2,69 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,96 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, CH <sub>2</sub> ) 3,58 (2H, dd, $J = 7,0$ Hz, 7,5 Hz, CH <sub>2</sub> -NH) 6,97 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, ArH) 7,06 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, ArH) 7,19 (1H, s, ArH-CH <sub>2</sub> ) 7,33 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, ArH) 7,61 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, ArH) 8,64 (2H, sl, CHS e NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 10,82 (1H, s, NH <sub>indole</sub> , troca com D <sub>2</sub> O)	25,22 (CH <sub>2</sub> ) 25,69 (CH <sub>3</sub> -C=O) 39,72 (CH <sub>2</sub> -NH) 111,38 (C <sub>indole</sub> ) 111,64 (C <sub>indole</sub> -CH <sub>2</sub> ) 118,24 (C <sub>indole</sub> ) 118,34 (C <sub>indole</sub> ) 120,96 (C <sub>indole</sub> ) 122,63 (C <sub>indole</sub> -NH) 127,23 (C <sub>indole</sub> ) 130,49 (HC-S) 136,26 (C <sub>indole</sub> ) 151,51 (C-CONH) 159,89 (NH-C=O) 166,22 (C-COCH <sub>3</sub> ) 191,41 (CH <sub>3</sub> -C=O)	3401 (NH) 3311 (NH) 3106 2922 1687 (C=O) 1660 (C=O) 1544 1481 1456 1359 1267	<b>Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S</b> C, 61,32; H, 4,82; N, 13,41; S, 10,23  <b>Determinada</b> C, 61,38; H, 4,90; N, 13,26; S, 10,10
 <p><b>241</b></p>	4,5 h 28%	sólido incolor 134-135 °C (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / <i>n</i> -hexano)	1,25 (9H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,69 (2, t, $J = 7,6$ Hz, CH <sub>2</sub> ) 3,48 (2H, dd, $J = 7,1$ Hz, 7,5 Hz, CH <sub>2</sub> -NH) 6,89 (1H, s, ArH) 7,07 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, ArH) 7,22 (1H, s, ArH) 7,36 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, ArH) 7,62 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, ArH) 8,68 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 10,5 (1H, s, NH <sub>indole</sub> , troca com D <sub>2</sub> O) ppm	—	3262 2955 1640 1520 1476 1452 1364 1337 1293 1204 1099 1007 888 739	—

### II.1.3.2. Síntese da 5-metóxi-bacilamida

Uma vez estabelecidas as condições reaccionais que permitem obter a bacilamida com bom rendimento, a síntese de derivados da bacilamida foi efectuada. A substituição na posição 5 do anel de triptamina permitiu obter vários compostos, que serão descritos. Uma destas bacilamidas sintéticas trata-se da 5-metóxi-bacilamida (**243**). Partindo da 5-metóxi-triptamina, disponível comercialmente, foi possível obter **243**, por reacção do anidrido misto do ácido **99**, com um rendimento de 80% (**Esquema II.17**). Um produto lateral (**244**), semelhante ao produto lateral que se obtém na reacção da bacilamida, foi também isolado, com um rendimento de 18%.



**Esquema II.17** – Síntese da 5-metóxi-bacilamida e correspondente produto lateral de reacção.

São apresentados na **Tabela II.9** os dados físicos e espectroscópicos para os compostos **243** e **244**.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da 5-metóxi-bacilamida é similar ao obtido para a bacilamida: 2 sinais relativos a prótons de grupo N-H, com desvios químicos a 8,65 ppm e 10,66 ppm, para a amida e a amina do anel indole respectivamente, são obtidos e deixam de ser observados na presença de  $\text{D}_2\text{O}$ . Os dois grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ) são também observados, com valores de desvios químicos de 2,93 ppm e 3,57 ppm. A presença de um singlete a desvio químico de 3,72 ppm confirma a presença do grupo metilo do éter metílico aromático na posição 5 do anel de indole. A presença do anel de tiazole no composto é confirmada pelo sinal de 1 próton aromático com desvio químico a 8,61 ppm e pela presença de um grupo metilo, a desvio

químico de 2,68 ppm. Os 4 sinais para prótons aromáticos confirmam não só a presença do anel indole na estrutura deste composto mas também a sua funcionalização na posição 5. Esta informação é complementada pela presença de um sinal para o carbono do grupo amida a um desvio químico de 159,87 ppm no espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN.

No espectro de I.V. podem-se encontrar as bandas correspondentes à deformação axial das ligações N-H da amida e do anel de indole a  $3365\text{ cm}^{-1}$  e a  $3225\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente; para os carbonilos do grupo acetilo e da amida são encontradas duas bandas com absorções intensas a  $1735\text{ cm}^{-1}$  e a  $1690\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

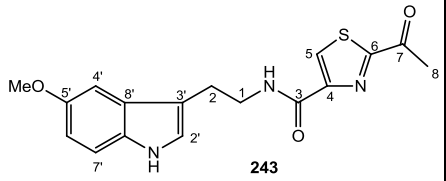
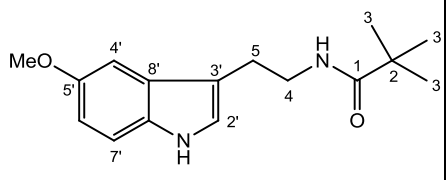
A análise elementar obtida para o composto está de acordo com o valor calculado para a 5-metóxi-bacilamida.

Relativamente ao produto lateral **244**, um sólido acastanhado com um ponto de fusão de  $140\text{-}141\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a análise do seu espectro de  $^1\text{H}$ -RMN apresenta um sinal a desvio químico de 1,25 ppm, relativo a 3 grupos metilo do grupo isobutilo e outro sinal para o grupo metilo do éter aromático a desvio químico de 3,72 ppm. São também observados dois sinais, relativos aos prótons da amida e da amina do anel indole, a desvios químicos de 8,76 ppm e 10,7 ppm, respectivamente. Estão também presentes os 4 sinais para os prótons aromáticos presentes no anel de indole.

A existência de sinais para carbonos quaternários no espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN deste composto a desvios químicos de 111,71 ppm para o carbono na posição 5 do anel e a 151,52 ppm o carbono da posição 4 do anel de tiazole reforça a presença das unidades estruturais triptamina e tiazole neste composto.

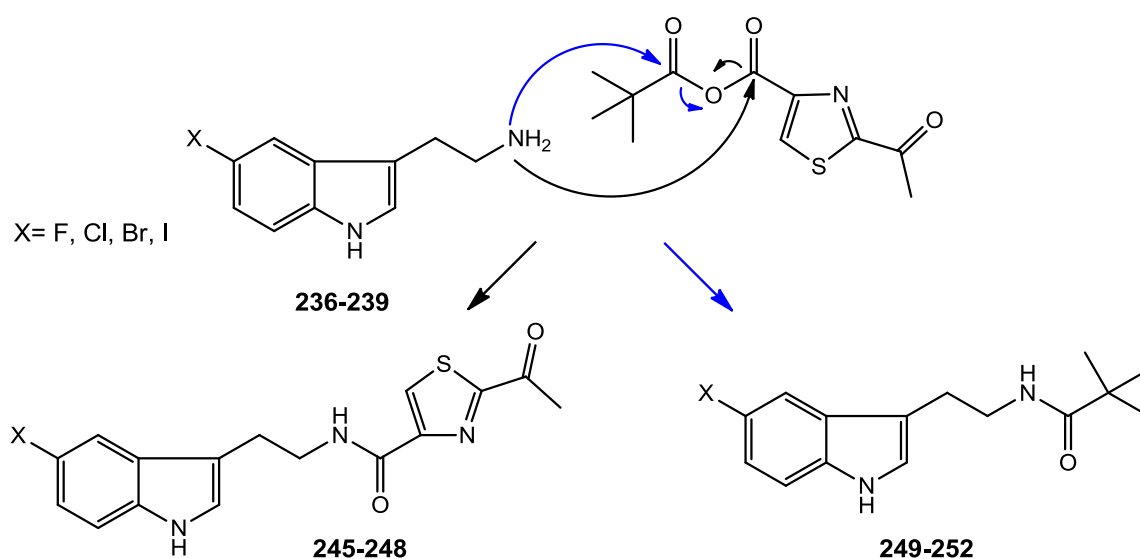
Pelo espectro de I.V. pode-se confirmar a presença da amida e da amina: duas bandas largas a  $3306\text{ cm}^{-1}$  e a  $2978\text{ cm}^{-1}$  são observadas. Uma banda com absorção intensa a  $1607\text{ cm}^{-1}$  pode ser também observada no espectro de I.V. relativa ao carbonilo da amida.

**Tabela II.9** – Dados físicos e espectroscópicos da 5-metóxi-bacilamida (**243**) e *N*-[2-(5'-metóxi-1'-*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (**244**).

Estrutura	Tempo reação η%	Estado físico	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sup>6</sup> ) δ (ppm) J (Hz)	<sup>13</sup> C-RMN (DMSO-d <sup>6</sup> ) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν <sub>max.</sub> (cm <sup>-1</sup> )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>243</b></p>	4,5 h 80%	sólido amarelo 171 °C (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / <i>n</i> -hexano)	2,68 (3H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,93 (2H, t, <i>J</i> = 7,4 Hz, CH <sub>2</sub> ) 3,57 (2H, dd, <i>J</i> = 7,1 Hz, 7,5 Hz, CH <sub>2</sub> -NH) 3,72 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ) 6,70 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz, ArH) 7,15 (1H, s, ArH) 7,20 (1H, s, CHS) 7,22 (1H, d, <i>J</i> = 7,7 Hz, ArH) 8,61 (1H, t, <i>J</i> = 7,7 Hz, ArH) 8,65 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 10,66 (1H, s, NH <sub>indole</sub> , troca com D <sub>2</sub> O)	25,23 (CH <sub>2</sub> ) 25,66 (CH <sub>3</sub> -C=O) 39,71 (CH <sub>2</sub> -NH) 55,29 (O-CH <sub>3</sub> ) 100,28 (C <sub>indole</sub> ) 111,05 (C <sub>indole</sub> ) 111,42 (C <sub>indole</sub> ) 111,98 (C <sub>indole</sub> ) 123,1 (C <sub>indole</sub> -NH) 127,56 (C <sub>indole</sub> ) 130,53 (HC-S) 131,40 (C <sub>indole</sub> ) 151,52 (C-CONH) 152,98 (C <sub>indole</sub> -OCH <sub>3</sub> ) 159,87 (NH-C=O) 166,21 (C-COCH <sub>3</sub> ) 191,40 (CH <sub>3</sub> -C=O)	3365 (NH) 3225 (NH) 2929 2872 2826 1887 1735 (C=O) 1690 (C=O) 1647 1586 1552, 1485, 1463, 1447, 1355, 1317, 1291, 1237, 1177, 1072, 945, 826, 796, 787, 709	<b>Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S</b> C, 59,46; H, 4,99; N, 12,24; S, 9,34  <b>Determinada</b> C, 59,38; H, 5,05; N, 12,10; S, 9,17
 <p><b>244</b></p>	4,5 h 18%	sólido acastanhado 140-141 °C (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / <i>n</i> -hexano, 1:3)	1,25 (9H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,69 (2H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz, CH <sub>2</sub> ) 3,48 (2H, dd, <i>J</i> = 7,1 Hz, 7,5 Hz, CH <sub>2</sub> -NH) 3,72 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ) 7,08 (1H, s, ArH) 7,15 (1H, s, ArH) 7,22 (1H, d, <i>J</i> = 7,7 Hz, ArH) 8,61 (1H, t, <i>J</i> = 7,7 Hz, ArH) 8,76 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 10,7 (1H, s, NH <sub>indole</sub> , troca com D <sub>2</sub> O)	25,17 (CH <sub>2</sub> ) 27,44 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) 37,92 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) 39,65 (CH <sub>2</sub> -NH) 55,37 (CH <sub>3</sub> -O) 100,26 (CH <sub>indole</sub> ) 110,93 (CH <sub>indole</sub> ) 111,71 (C <sub>indole</sub> ) 111,90 (CH <sub>indole</sub> ) 123,16 (CH <sub>indole</sub> ) 127,58 (C <sub>indole</sub> ) 131,35 (C <sub>indole</sub> ) 152,93 (C <sub>indole</sub> ) 177,16 (C=O)	3306 2978 2933 2830 2600 2457 1981 1607, 1585, 1511, 1491, 1457, 1439, 1303, 1262, 1222, 1122, 1100, 1013, 925, 892, 831, 805	<b>Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> C, 70,04; H, 8,08; N, 10,21  <b>Determinada</b> C, 70,12; H, 8,16; N, 10,25

### II.1.3.3. Síntese das 5-halogeno-bacilamidas

A síntese das 5-halogeno-bacilamidas foi feita de forma análoga às sínteses da bacilamida e 5-metóxi-bacilamida. A utilização de 2 equivalentes de base foi necessária nestes casos, para desprotecção do hidrocloreto das triptaminas de partida. No **Esquema II.18** apresenta-se o esquema reaccional das bacilamidas **245-248**. Nestas reacções, como expectável, formaram-se também os correspondentes produtos laterais de reacção halogenados **249-252**.



**Esquema II.18** – Síntese das 5-halogeno-bacilamidas e correspondentes produtos laterais.

As 5-halogeno-bacilamidas, bem como os seus produtos laterais de reacção, foram obtidas por separação cromatográfica de coluna, na forma de sólidos com bons rendimentos, os quais são apresentados na **Tabela II.10**.

**Tabela II.10** – Valores dos rendimentos das 5-halogeno-bacilamidas **245-248** e respectivos produtos laterais **249-252**.

X	F	Cl	Br	I
5-halogeno-bacilamida	49 %	43 %	40 %	49 %
5-halogeno-pivalamida	50 %	54 %	59 %	45 %



A confirmação da síntese das bacilamidas **245-248** é dada pela análise dos dados físicos e espectroscópicos, que se apresentam na **Tabela II.11**.

Nos seus espectros de I.V. apresentam bandas de absorção intensas a  $1654\text{-}1671\text{ cm}^{-1}$  para os carbonilos das amidas, e a  $1686\text{ cm}^{-1}$  as bandas de carbonilo típicas da cetona. Os grupos N-H do indole e da amida estão também presentes nos seus espectros de I.V., com absorções a  $3385\text{-}3422\text{ cm}^{-1}$  e  $3265\text{-}3293\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Os seus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN apresentam sinais a desvios químicos de  $10,92\text{-}11,05\text{ ppm}$  e  $8,63\text{-}8,64\text{ ppm}$  para grupos N-H que, na presença de  $\text{D}_2\text{O}$ , deixam de ser observados. Estes sinais correspondem, respectivamente, aos grupos amina e amida presentes nas moléculas das 5-halogeno-bacilamidas. Além dos sinais a campo baixo para os prótons aromáticos dos anéis indole (3 prótons) e tiazole (1 próton), são ainda observados, para para cada uma das bacillamidas, 2 sinais com desvios químicos característicos para os grupos metileno ( $2,93\text{-}2,95\text{ ppm}$  e  $3,54\text{-}3,55\text{ ppm}$ ) e um sinal para um grupo metilo ( $2,69\text{ ppm}$ ). A análise dos seus espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN permite identificar os carbonos quaternários aromáticos ligados aos átomos de halogéneos a  $82,11\text{ ppm}$  (C-I),  $110,98\text{ ppm}$  (C-Br),  $123,04\text{ ppm}$  (C-Cl) e  $155,49\text{-}157,77\text{ ppm}$  (C-F). Neste último caso, a presença de um duplete com uma constante de acoplamento  $J$  de  $228\text{ Hz}$  (típica no caso de ligações entre carbono e flúor em espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN)<sup>174</sup> confirma a presença do halogéneo no composto obtido. A composição elementar determinada para estes compostos está de acordo com os valores calculados para as fórmulas moleculares das 5-halogeno-bacilamidas.

Tabela II.11 – Dados físicos e espectroscópicos das 5-halogeno-bacilamidas **245-248**.

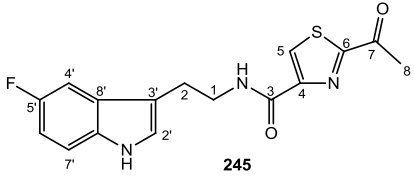
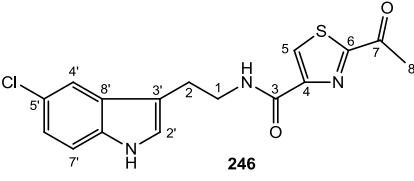
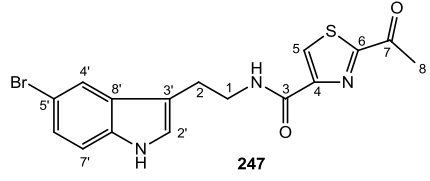
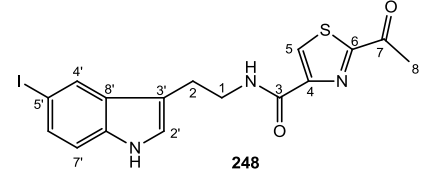
Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>245</b></p>	4,5 h 49%	sólido amarelo-claro 164 °C-166 °C (AcOEt/ <i>n</i> -hexano)	2,69 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,93 (2H, t, $J=7,3$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 3,55 (2H, q, $J=7,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$ ) 6,89 (1H, dt, $J=9,0$ Hz, ArH) 7,19 (1H, s, ArH) 7,32 (1H, s, ArH) 7,37 (1H, dd, $J=8,8$ Hz, ArH) 8,64 (2H, sl, $\text{HCS}$ e $\text{NH-C=O}$ , troca com $\text{D}_2\text{O}$ ) 10,92 (1H, s, $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com $\text{D}_2\text{O}$ )	25,07 ( $\text{CH}_2$ ) 25,69 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ) 39,75 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ) 102,9-103,12 (d, 1C, $J=22$ Hz, $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 108,8-109,06 (d, 1C, $J=26$ Hz, $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 112,17-112,27 (d, 1C, $J=10$ Hz, $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 124,75 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 124,86 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 127,54 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 130,54 ( $\text{HC-S}$ ) 132,87 ( $\text{C}_{\text{indole-NH}}$ ) 151,52 ( $\text{C-CONH}$ ) 155,49-157,77 (d, 1C, $J=228$ Hz, $\text{C-F}$ ) 166,22 ( $\text{NH-C=O}$ ) 182,23 ( $\text{C-COCH}_3$ ) 186,87 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ )	3422 (NH) 3292 (NH) 2966 2851 1686 (C=O) 1654 (C=O) 1541 1489 1447 1350 1290, 1261, 1254, 1241, 1238, 1191, 1128, 1100, 1058, 945, 897, 794, 750, 678, 668, 619	<b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}</math></b> C, 57,99; H, 4,26; N, 12,68; S, 9,68; F, 5,73  <b>Determinada</b> C, 57,85; H, 4,22; N, 12,72; S, 9,73
 <p><b>246</b></p>	4,5 h 43%	sólido laranja-claro 169 °C-170 °C (AcOEt/ <i>n</i> -hexano)	2,69 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,95 (2H, t, $J=7,2$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 3,55 (2H, q, $J=6,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$ ) 7,04 (1H, d, $J=8,4$ Hz, ArH) 7,28 (1H, s, ArH) 7,34 (1H, d, $J=8,4$ Hz, ArH) 7,65 (1H, s, ArH) 8,64 (2H, sl, $\text{HCS}$ e $\text{NH-CO}$ , troca com $\text{D}_2\text{O}$ ) 11,04 (1H, s, $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com $\text{D}_2\text{O}$ )	25,07 ( $\text{CH}_2$ ) 25,70 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ) 39,95 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ) 111,75 ( $\text{C}_{\text{indole-CH}_2}$ ) 112,90 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 117,75 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 120,86 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 123,04 ( $\text{C-Cl}$ ) 124,67 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 128,47 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 130,52 ( $\text{HC-S}$ ) 134,72 ( $\text{C}_{\text{indole-NH}}$ ) 151,50 ( $\text{C-CONH}$ ) 159,90 ( $\text{NH-C=O}$ ) 166,24 ( $\text{C-COCH}_3$ ) 191,40 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ )	3421(NH) 3293 (NH) 3112 2934 2853 1686 (C=O) 1662 (C=O) 1542, 1482, 1447, 1356, 1289, 1267, 1251, 1240, 1232, 1198, 1134, 1107, 1055, 939, 892, 795, 783, 751, 683, 660, 617	<b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}</math></b> C, 55,25; H, 4,06; N, 12,08; S, 9,22; Cl, 10,19  <b>Determinada</b> C, 55,15; H, 4,09; N, 12,11; S, 9,26

Tabela II.11 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos das 5-halogeno-bacilamidas **245-248**.

Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- $d^6$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- $d^6$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>247</b></p>	4,5 h 40%	sólido laranja 171 °C-172 °C (AcOEt/ <i>n</i> -hexano)	2,69 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,94 (2H, t, $J=7,3$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 3,55 (2H, q, $J=6,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$ ) 7,15 (1H, d, $J=8,4$ Hz, ArH) 7,26 (1H, s, ArH) 7,30 (1H, d, $J=8,8$ Hz, ArH) 7,78 (1H, s, ArH) 8,63 (2H, sl, $\text{CHS}$ e $\text{NH-C=O}$ , troca com $\text{D}_2\text{O}$ ) 11,05 (1H, s, $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com $\text{D}_2\text{O}$ )	25,02 ( $\text{CH}_2$ ) 25,69 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ) 39,49 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ) 110,98 ( $\text{C-Br}$ ) 111,67 ( $\text{C}_{\text{indole}}\text{-CH}_2$ ) 113,36 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 120,76 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 123,35 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 124,49 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 129,17 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 130,49 ( $\text{HC-S}$ ) 134,92 ( $\text{C}_{\text{indole}}\text{-NH}$ ) 151,46 ( $\text{C-CONH}$ ) 159,88 ( $\text{NH-C=O}$ ) 166,22 ( $\text{C-COCH}_3$ ) 191,38 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ )	3385 (NH) 3293 (NH) 2924 1686 (C=O) 1664 (C=O) 1546, 1486, 1357, 1221, 1102, 1050, 935, 884, 796	<b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}</math></b> C, 48,99; H, 3,60; N, 10,71; S, 8,17; Br, 20,37  <b>Determinada</b> C, 48,95; H, 3,62; N, 10,79; S, 8,12
 <p><b>248</b></p>	4,5 h 49%	sólido amarelo- torrado 182 °C-183 °C (AcOEt/ <i>n</i> -hexano)	2,69 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,93 (2H, t, $J=7,2$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 3,54 (2H, q, $J=6,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$ ) 7,20 (1H, d, $J=8,8$ Hz, ArH) 7,21 (1H, s, ArH) 7,30 (1H, d, $J=8,4$ Hz, ArH) 7,94 (1H, s, ArH) 8,64 (2H, sl, $\text{CHS}$ e $\text{NH-C=O}$ , troca com $\text{D}_2\text{O}$ ) 11,03 (1H, s, $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com $\text{D}_2\text{O}$ )	25,06 ( $\text{CH}_2$ ) 25,78 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ) 39,77 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ) 82,11 ( $\text{C-I}$ ) 111,41 ( $\text{C}_{\text{indole}}\text{-CH}_2$ ) 113,93 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 124,05 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 127,00 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 128,84 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ) 130,14 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) 130,56 ( $\text{HC-S}$ ) 135,33 ( $\text{C}_{\text{indole}}\text{-NH}$ ) 151,52 ( $\text{C-CONH}$ ) 159,90 ( $\text{NH-C=O}$ ) 166,29 ( $\text{C-COCH}_3$ ) 191,43 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ )	3402 (NH) 3265 (NH) 2922 1686 (C=O) 1671 (C=O) 1546, 1486, 1451, 1358, 264, 1103, 1052, 933, 875, 797, 744	<b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IN}_3\text{O}_2\text{S}</math></b> C, 43,75; H, 3,21; N, 9,57; S, 7,30; I, 28,89  <b>Determinada</b> C, 43,69; H, 3,32; N, 9,51; S, 7,28

Relativamente aos produtos laterais **249-252**, a análise dos seus dados físicos e espectroscópicos, apresentados na **Tabela II.12**, permite confirmar a síntese das *N*-[2-(5'-halogeno-1'-*H*-indol-3'-il)-etil]-2,2-dimetil-propionamidas **249-252**, produtos halogenados laterais de reacção, estruturalmente semelhantes aos obtidos nas reacções de síntese das bacilamida e 5-metóxi-bacilamida.

Os seus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN apresentam sinais a desvios químicos entre 1,06-1,07 ppm, relativos a 3 grupos metilo do grupo *tert*-butilo. São também observados dois sinais, a desvios químicos entre 7,53-7,55 ppm e entre 10,87-11,02 ppm, relativos respectivamente aos protões da amida e da amina do anel indole. Quatro sinais distintos para os protões aromáticos presentes no anel de indole são também encontrados nos seus espectros. É de notar a presença do desdobramento em dupletos dos sinais relativos aos protões aromáticos no caso da *N*-[2-(5'-fluoro-1'-*H*-indol-3'-il)-etil]-2,2-dimetil-propionamida (**249**). Este tipo de comportamento é típico da presença do átomo de flúor no anel.

Nos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN destes compostos podem ser observados, a desvios químicos entre 177,20-177,28 ppm, os sinais para o carbono quaternário da amida.<sup>174</sup>

Nos espectros de I.V., com absorção intensa entre 1640-1643  $\text{cm}^{-1}$  podem ser observadas as bandas relativas ao carbonilo da amida. São ainda observadas as bandas correspondentes à amida e à amina: duas bandas largas a 3431-3419  $\text{cm}^{-1}$  e a 3271-3224  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente.

Tabela II.12 – Dados físicos e espectroscópicos das *N*-[2-(5'-halogeno-1'-*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamidas **249-252**.

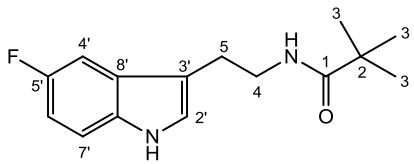
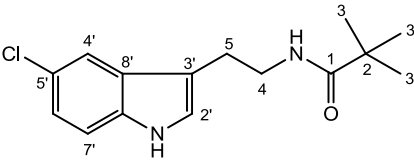
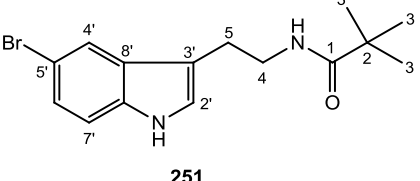
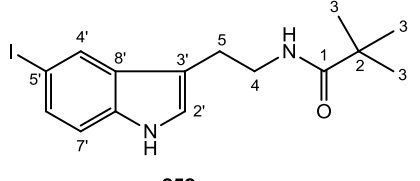
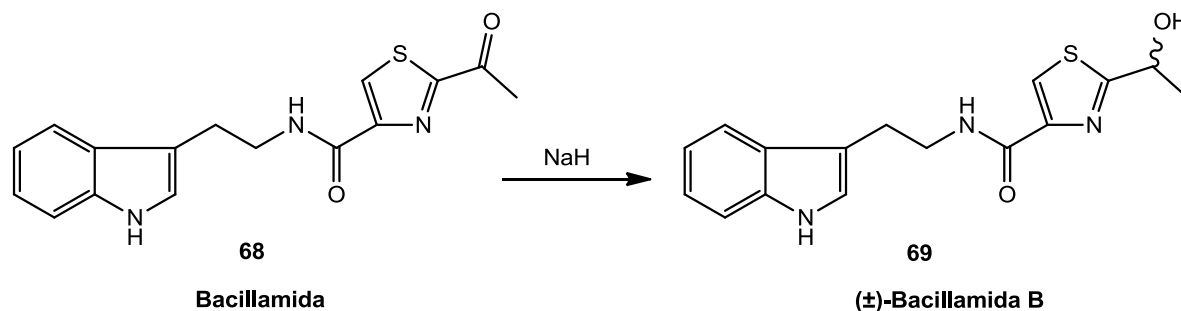
Estrutura	Tempo reação η%	Estado físico	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sup>6</sup> ) δ (ppm) J (Hz)	<sup>13</sup> C-RMN (DMSO-d <sup>6</sup> ) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν <sub>max.</sub> (cm <sup>-1</sup> )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>249</b></p>	4,5 h 50%	sólido laranja- acastanhado 127 °C-128 °C (AcOEt/ <i>n</i> -hexano, 1:1)	1,07 (9H, s, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) 2,77 (2H, t, <i>J</i> = 7,3 Hz, CH <sub>2</sub> ) 3,28 (2H, q, <i>J</i> = 6,8 Hz, CH <sub>2</sub> -NH) 6,89 (1H, dt, <i>J</i> = 8,2 Hz, ArH) 7,19 (1H, s, ArH) 7,31 (1H, dd, <i>J</i> = 2,8 Hz, 8,0 Hz, ArH) 7,30 (1H, s, ArH) 7,53 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 10,87 (1H, s, NH <sub>indole</sub> , troca com D <sub>2</sub> O)	25,05 (CH <sub>2</sub> ) 27,42 [(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] 37,94 (C2) 39,29 (CH <sub>2</sub> -NH) 39,50 (C4') 102,88-103,11 (d, 1C, <i>J</i> = 23 Hz, C6') 108,78-109,04 (d, 1C, <i>J</i> = 26 Hz, C7') 112,15-112,24 (d, 1C, <i>J</i> = 9 Hz) 124,73 (C3') 127,52-127,61 (d, 1C, <i>J</i> = 9 Hz, C2') 132,85 (2C, C8' e C9') 155,47-157,76 (d, 1C, <i>J</i> = 229 Hz, C5') 177,25 (C1)	3431 (NH) 3240 (NH) 3062 2972 1640 (C=O) 1582 1519 1491 1461, 1434, 1399, 1380, 1367, 1349, 1307, 1268, 1215, 1198, 1168, 1128, 1105, 1062, 1018, 938, 867, 832, 815, 758, 721, 616	<b>Calculado para</b> <b>C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O</b> C, 68,68; H, 7,30; N, 10,68  <b>Determinada</b> C, 68,64; H, 7,34; N, 10,75
 <p><b>250</b></p>	4,5 h 54%	sólido branco- amarelado 121 °C-122.5 °C (AcOEt/ <i>n</i> -hexano, 1:1)	1,06 (9H, s, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) 2,78 (2H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH <sub>2</sub> ) 3,27 (2H, q, <i>J</i> = 6.6 Hz, CH <sub>2</sub> -NH) 7,04 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz, ArH) 7,20 (1H, s, ArH), 7,33 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz, ArH) 7,55 (1H, t, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 7,58 (1H, s, ArH) 10,99 (s, 1H, NH <sub>indole</sub> , troca com D <sub>2</sub> O)	24,91 (CH <sub>2</sub> ) 27,42 [(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] 37,93 (C2) 39,50 (CH <sub>2</sub> -NH) 112,05 (C3') 112,82 (C7') 117,63 (C4') 120,74 (C6') 122,90 (C2') 124,52 (C5') 128,53 (C8') 134,63 (C9') 177,23 (C1)	3429 (NH) 3224 (NH) 2960 2899 1643 (C=O) 1519 1450 1399 1379, 1367, 1343, 1307, 1252, 1212, 1198, 1135, 1109, 1088, 1057, 1017, 933, 896, 875, 796, 758, 742, 720, 674, 610	<b>Calculado para</b> <b>C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> C, 64,63; H, 6,87; N, 10,05  <b>Determinada</b> C, 64,69; H, 6,90; N, 10,01

Tabela II.12 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos das *N*-[2-(5'-halogeno-1'*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamidas **249-252**.

Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sup>6</sup> ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	<sup>13</sup> C-RMN (DMSO-d <sup>6</sup> ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ (cm <sup>-1</sup> )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>251</b></p>	4,5 h 59%	sólido castanho-alaranjado 109 °C-110 °C (AcOEt/ <i>n</i> -hexano, 1:1)	1,07 (9H, s, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) 2,79 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz, CH <sub>2</sub> ) 3,28 (2H, q, <i>J</i> = 6,7 Hz, CH <sub>2</sub> -NH) 7,16 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz, ArH) 7,19 (1H, s, ArH) 7,30 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz, ArH) 7,54 (1H, t, <i>J</i> = 5,2 Hz, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 7,73 (1H, s, ArH) 11,02 (1H, s, NH <sub>indole</sub> , troca com D <sub>2</sub> O)	24,93 (CH <sub>2</sub> ) 27,45 [(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] 37,96 (C2) 39,52 (CH <sub>2</sub> -NH) 110,91 (C5') 112,02 (C3') 113,33 (C7') 120,69 (C2') 123,28 (C6') 124,37 (C4') 129,30 (C8') 134,89 (C9') 177,28 (C1)	3426 (NH) 3271 (NH) 2962 2873 1643 (C=O) 1519 1458 1365 1283 1207 1094 1046,882, 794, 746	Calculado para <b>C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O</b> C, 55,74; H, 5,92; N, 8,67  Determinada C, 55,70; H, 5,96; N, 8,61
 <p><b>252</b></p>	4,5 h 45%	sólido alaranjado 105 °C-107 °C (AcOEt/ <i>n</i> -hexano)	1,06 (9H, s, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) 2,77 (2H, t, <i>J</i> = 7,2 Hz, CH <sub>2</sub> ) 3,26 (2H, q, <i>J</i> = 6,6 Hz, CH <sub>2</sub> -NH) 7,13 (1H, s, ArH) 7,19 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz, ArH) 7,29-7,31 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz, ArH) 7,53 (1H, sl, NH <sub>amida</sub> , troca com D <sub>2</sub> O) 7,89 (1H, s, ArH) 10,98 (1, s, NH <sub>indole</sub> , troca com D <sub>2</sub> O)	24,86 (CH <sub>2</sub> ) 27,43 [(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] 37,92 (C2) 39,49 (CH <sub>2</sub> -NH) 81,92 (C5') 111,65 (C6') 113,83 (C3') 123,85 (C2') 126,80 (C6') 128,69 (C8') 130,18 (C4') 135,20 (C9') 177,20 (C1)	3419 (NH) 3258 (NH) 2961,2866 1640 (C=O) 1521 1457 1395 1365 1279 1225 1207 1095 1041, 933, 876 793, 749, 633	Calculado para <b>C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>IN<sub>2</sub>O</b> C, 48,66; H, 5,17; N, 7,57  Determinada C, 48,60; H, 5,21; N, 7,49

### II.1.3.4. Síntese da (±)-bacilamida B

A bacilamida B (**69**),<sup>89</sup> encontrada naturalmente na sua forma (+), foi também sintetizada na sua forma racêmica. Ao reagir a bacilamida com hidreto de sódio (**Esquema II.19**), foi possível obter-se este produto natural com bom rendimento (83 %).



**Esquema II.19** – Síntese da (±)-bacilamida B.

Quando os dados espectroscópicos e físicos do produto isolado (**Tabela II.13**) são comparados com os reportados na literatura,<sup>89</sup> verifica-se estarem em concordância. O espectro de <sup>1</sup>H-RMN apresenta um singlete largo para o próton do grupo OH a desvio químico de 6,23 ppm que, na presença de D<sub>2</sub>O, deixa de ser observado. São também observados os prótons das amida e amina indólica a desvios químicos de 8,34 ppm e 10,80 ppm, respectivamente, e que trocam também com D<sub>2</sub>O. Os prótons do grupo metilo deste composto, quando comparados com a bacilamida, aparecem a campo mais alto. Assim, o sinal do grupo metilo que na bacilamida aparece a desvio químico de 2,69 ppm, no caso do composto obtido aparece a desvio químico mais baixo, 1,46 ppm. É ainda observado um sinal de próton a desvio químico de 4,93 ppm, na forma de um duplo quarteto, evidenciando a presença de um próton geminal ao grupo OH.

O espectro de I.V. apresenta uma banda larga intensa a 3360 cm<sup>-1</sup> para os grupos NH e OH. A presença de uma única banda na região típica dos grupos carbonilo, a 1651 cm<sup>-1</sup>, indica a presença do carbonilo da amida, não sendo pois visível o carbonilo de cetona que é observado no espectro de I.V. da bacilamida.

A espectrometria de massa apresenta o ião molecular M<sup>+</sup> a 315,1036, estando este valor de acordo com o esperado para a bacilamida B e concordante com o valor da literatura.<sup>89</sup>

Tabela II.13 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos da (±)-bacilamida B (69).

Estrutura	Tempo reacção η%	Estado físico	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sup>6</sup> ) δ (ppm) J (Hz)	IV (KBr / filme) ν <sub>max.</sub> (cm <sup>-1</sup> )	EMAR
 69	2 h 83%	sólido branco	1,46 (3H, d, J= 6,2 Hz, C(OH)CH <sub>3</sub> ) 2,92 (2H, t, J= 7,2 Hz, NHCH <sub>2</sub> ) 3,52 (2H, dd, J= 6,4 Hz, 7,2 Hz, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH) 4,93 (1H, dq, J= 5,2 Hz, 6,4 Hz, CHOH) 6,23 (1H, brs, OH, troca com D <sub>2</sub> O) 6,96 (1H, t, J= 7,6 Hz, ArH) 7,05 (1H, t, J= 7,6 Hz, ArH) 7,16 (1H, s, ArH) 7,32 (1H, d, J= 7,6 Hz, ArH) 7,59 (1H, d, J= 7,6 Hz, ArH) 8,12 (1H, s, CHS) 8,34 (1H, sl, NH-C=O, troca com D <sub>2</sub> O) 10,80 (1H, s, NH <sub>indole</sub> , troca com D <sub>2</sub> O)	3360 (br) 2924 1651 1556 1492 1456 1188 1108 1020 1008	<b>Calculado</b> M <sup>+</sup> = 315,1041  <b>Determinada</b> M <sup>+</sup> = 315,1036



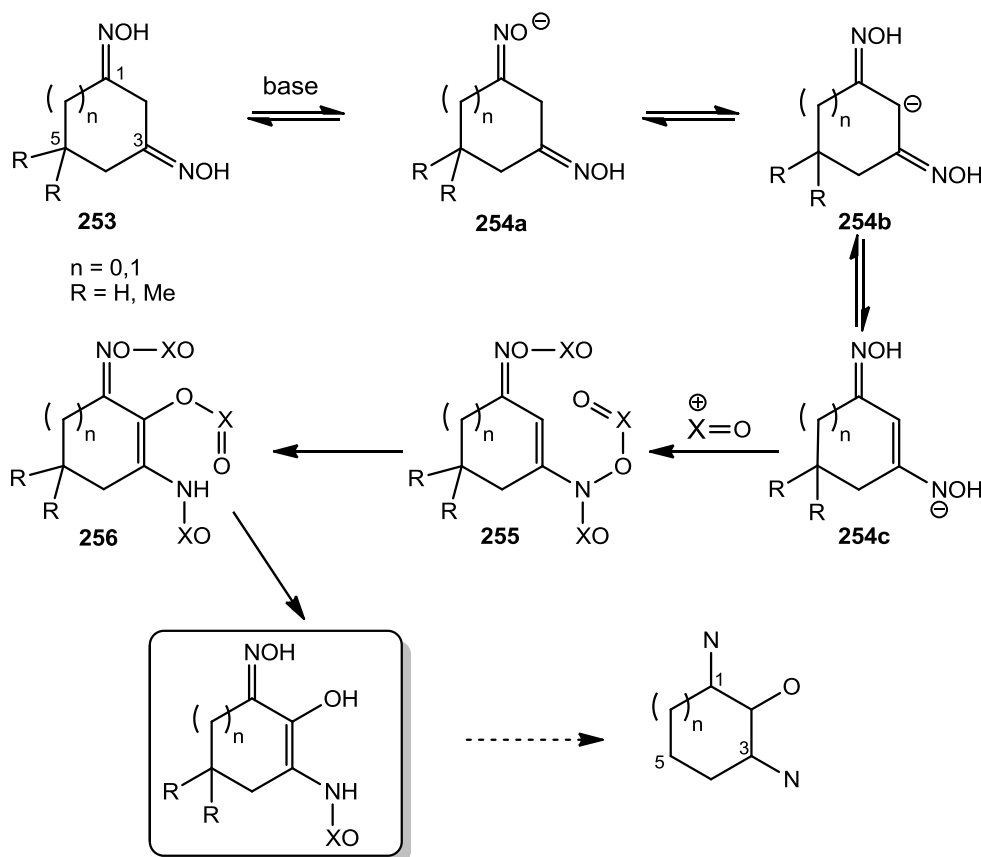
Como conclusões deste sub-capítulo podem destacar-se:

- A síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico (**99**), um dos fragmentos-chave para a síntese das bacilamidas, obtido em 4 passos sintéticos simples, com um rendimento global de 36 %.
- A síntese das triptaminas **236-239**, outro fragmento-chave para a obtenção das bacilamidas halogenadas, que em dois passos sintéticos permitiu a obtenção dos compostos desejados com um rendimento global entre 41% e 64%.
- A primeira síntese da bacilamida (**68**) reportada na literatura,<sup>88</sup> um produto natural algicida, com um rendimento de 60%, bem como outras bacilamidas sintéticas com substituição na posição 5 do anel de indole, com rendimentos entre 40% e 80%.
- A síntese da (±)-bacilamida B (**69**) por redução do grupo acetil da bacilamida, com um rendimento de 83%.

## II.2. Rearranjos [3,3]-sigmatrópicos em dióximas-1,3

Neste subcapítulo, a discussão dividir-se-á em 2 partes. A primeira parte respeita a síntese de diferentes dióximas e suas reacções para produzir os materiais de partida para as reacções de rearranjo sigmatrópico [3,3], importantes intermediários para a obtenção de carbociclos 1,3-diamino-2-hidróxi. A segunda parte trata das reacções de rearranjo sigmatrópico propriamente ditas e dos compostos obtidos por rearranjo.

A estratégia de síntese para obtenção dos produtos de rearranjo desejados, carbociclos 1,3-diamino-2-hidróxi (encontrados em produtos naturais como os aminoácidos microsporínicos<sup>84,159-163</sup> e em importantes fármacos como o Oseltamivir®<sup>164-169</sup>), encontra-se no **Esquema II.20**. A obtenção de compostos **255**, por reacção dos tautómeros do tipo **254c** (nos quais uma das óximas enoliza para uma hidroxilamina  $\alpha,\beta$ -insaturada) de 1,3-dióximas cíclicas **253**, com diferentes electrófilos ( $X=O$ ), sofrem rearranjo sigmatrópico por aquecimento dando origem a compostos **256**.

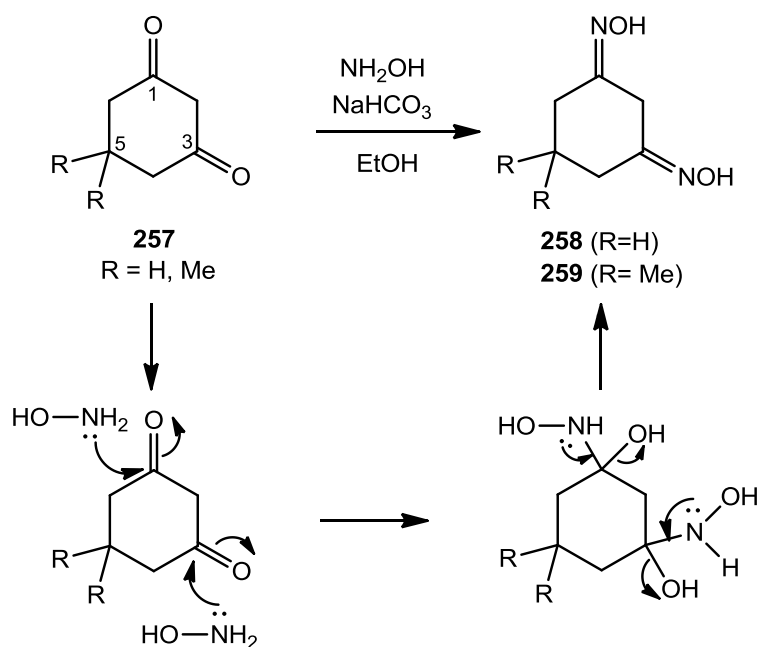


**Esquema II.20** – Método sintético de síntese de carbociclos 1,3-di-amino-2-hidróxi partindo de 1,3-dióximas.

## II.2.1. Síntese de *N*-hidroxilaminas substituídas

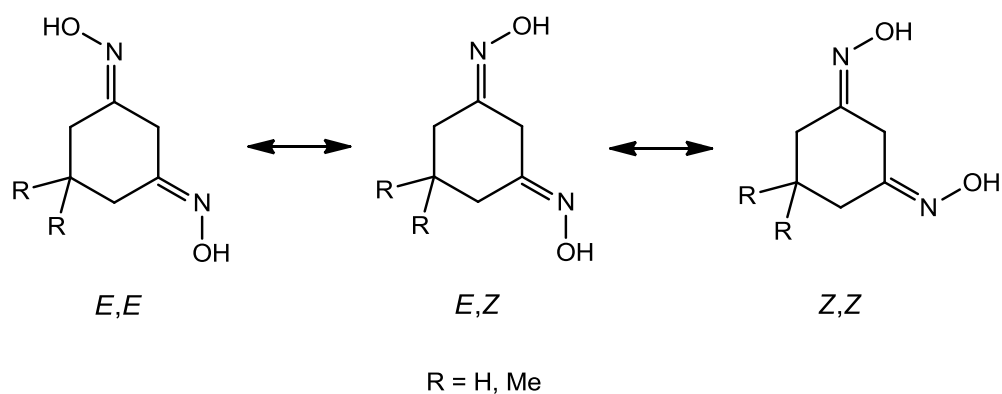
### II.2.1.1. Síntese de 1,3-dióximas cíclicas

Tal como pode ser observado no **Esquema II.21**, a preparação das 1,3-dióximas foi feita através de um procedimento descrito na literatura<sup>184</sup> e que envolve o tratamento das correspondentes 1,3-dicetonas (**257**), disponíveis comercialmente, com excesso de hidroxilamina hidrocloreto na presença de base (neste caso concreto  $\text{NaHCO}_3$ ). As dicetonas utilizadas como materiais de partida para o presente estudo foram a ciclo-hexan-1,3-diona e a 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-diona. A ciclo-pentan-1,3-dióxima (**260**) encontra-se comercialmente disponível.



**Esquema II.21** – Método de síntese de ciclo-hexan-1,3-dióximas.

Os dados físicos e espectroscópicos das dióximas são apresentados na **Tabela II.14**. Nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN destes compostos é possível observar-se, tal como é reportado na literatura,<sup>184</sup> a presença em solução dos 3 diferentes estereoisómeros (*E,E*, *E,Z* e *Z,Z*) para cada um dos compostos (**Esquema II.22**).



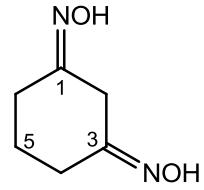
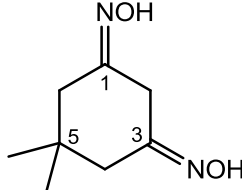
**Esquema II.22** – Estereoisômeros das ciclo-hexan-1,3-dióximas **258** e **259**.

Na **Tabela II.14**, são incluídos os dados de  $^1\text{H}$ -RMN das 3 espécies observadas para cada um dos compostos. Quando comparados com a literatura<sup>184</sup>, verifica-se que são concordantes.

Relativamente aos espectros de I.V., as bandas características reportadas na literatura para 1,3-dióximas<sup>185</sup> são observadas: a  $3219\text{-}3196\text{ cm}^{-1}$  observa-se uma banda para o grupo O-H e a  $1660\text{-}1654\text{ cm}^{-1}$  uma banda relativa ao grupo C=N. Os valores obtidos para estas dióximas encontram-se de acordo com os reportados previamente na literatura<sup>184</sup>.

Os pontos de fusão determinados de  $154\text{-}156\text{ }^\circ\text{C}$  para a ciclo-hexan-1,3-dióxima (**258**) e de  $165\text{-}167\text{ }^\circ\text{C}$  para a 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-dióxima (**259**), estão também de acordo com os valores reportados na literatura.<sup>184,186</sup>

Tabela II.14 – Dados físicos e espectroscópicos das ciclo-hexan-1,3-dióximas **258** e **259**.

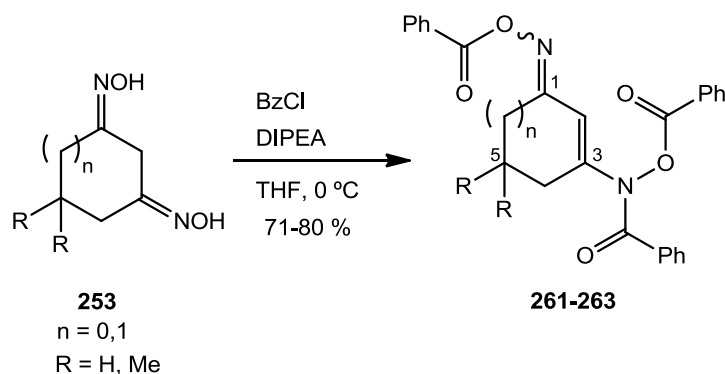
Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- $d^6$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- $d^6$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
 <p><b>258</b></p>	5 h 70%	sólido branco 154-156 °C (AcOEt)	1,57-1,68 (5H, m, 5-CH <sub>2</sub> ) 2,24 (4H, t, $J=5,8$ Hz, 6,3 Hz, 4- e 6-CH <sub>2</sub> ) 2,30 (4H, t, $J=6,0$ Hz, 6,2 Hz, 4- e 6-CH <sub>2</sub> ) 2,39 (4H, t, $J=6,2$ Hz, 6,3 Hz, 4- e 6-CH <sub>2</sub> ) 2,99 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,20 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,43 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 10,40 (2 H, s, OH) 10,41 (2 H, s, OH) 10,43 (2 H, s, OH)	18,87 21,81 23,30 23,96 24,33 29,86 30,03 30,57 34,78 153,20 154,07 154,24 154,79	3196 (OH) 2892 1660 (C=N) 1476 1335 1291 1251 1195 1068 1042 995 959 893 802 613 616
 <p><b>259</b></p>	24 h 98%	sólido branco 165-167 °C (EtOH)	0,85 (18H, s, CH <sub>3</sub> ) 2,09 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,13 (4H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,36 (4H, s, CH <sub>2</sub> ) 2,85 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,15 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,37 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 3,38 (2H, s, CH <sub>2</sub> ) 10,36 (1 H, s, OH) 10,39 (1 H, s, OH) 10,42 (2 H, s, OH) 10,45 (2H, s, OH)	—	3219 (OH) 2961 2829 1654 (C=N) 1465 1369 1334 1270 1191 1133 1016 974 922, 881, 830, 770, 688, 627

### II.2.1.2. Síntese de N-hidroilaminas substituídas

Na presença de base, nomeadamente DABCO, TEA, ou DIPEA, as dióximas geram as espécies aniónicas tautoméricas apresentadas no **Esquema II.20** que, tal como previamente reportado por Reis,<sup>156</sup> reagem com electrófilos para formarem N-hidroilaminas substituídas.

No estudo efectuado, várias 1,3-dióximas cíclicas [ciclo-hexan-1,3-diona (**258**), 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-diona (**259**) e ciclo-pentan-1,3-diona (**260**)] reagiram com diferentes electrófilos originando N-hidroilaminas substituídas e mantendo uma dos grupos oxima intacto. Esta dessimetrização funcional torna-se o passo chave para a obtenção de sistemas que podem, por rearranjo [3,3]-sigmatrópico, fornecer compostos carbocíclicos 1,3-diamino-2-hidróxi.

A reacção das 1,3-dióximas com cloreto de benzoílo (BzCl) origina os produtos **261-263**, com as estruturas que se apresentam no **Esquema II.23**.



**Esquema II.23** – Produtos de reacção das 1,3-dióximas com cloreto de benzoílo.

Esta reacção permitiu obter, após purificação cromatográfica por coluna, os compostos **261-263** na forma de sólidos com bons rendimentos (71-80%).

Na **Tabela II.15** são apresentados os dados físicos e espectroscópicos dos produtos obtidos nas reacções das 1,3-dióximas com cloreto de benzoílo.

Ao analisar os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN destes compostos pode ser observado um sinal para um protão olefínico diagnóstico a desvios químicos de 6,55-6,63 ppm. Este protão está ligado ao carbono na posição 2 do anel. O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN confirma a presença de uma dupla ligação entre as posições 2 e 3 do anel, com os seus sinais a desvios químicos de 102,12-104,26 ppm e 151,40-157,68 ppm respectivamente. A integração dos sinais para os protões aromáticos confirma a presença de 3 grupos benzoílo nos compostos isolados. A análise dos espectros de I.V. permite identificar várias bandas, relativas aos diferentes grupos funcionais

presentes. Assim, a 3 bandas são observadas para os grupos C=O: uma a 1769-1770  $\text{cm}^{-1}$ , correspondente ao carbonilo do grupo protector da hidroxilamina, outra a 1732-1739  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde ao carbonilo do grupo protector da óxima e ainda outra banda a 1694-1697  $\text{cm}^{-1}$  para o carbonilo da amida. A presença dos carbonilos é também registada no  $^{13}\text{C}$ -RMN com 3 sinais para cada um dos compostos a desvios químicos de 160,21-163,63 ppm, 163,55-163,98 ppm e 163,72-168,06 ppm. Ainda nos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN se encontram um sinal 168,16-170,51 ppm, que é atribuído ao carbono da óxima substituída (C=N-O) e que mais uma vez confirma a dessimetrização funcional obtida nestas reacções.

A análise elementar determinada corresponde à calculada teoricamente para compostos trissubstituídos e apoia a estrutura atribuída a estes compostos.

**Tabela II.15** – Dados físicos e espectroscópicos das 3-(*N*-benzoil-*N*-benzoilóxi)-ciclo-alquil-2-en-1-(*O*-benzoil)-óximas **261-263**.

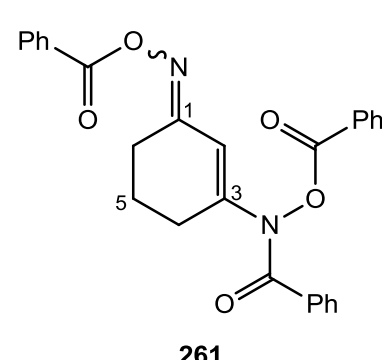
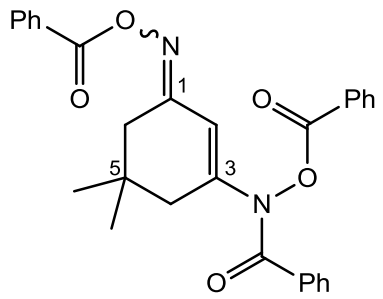
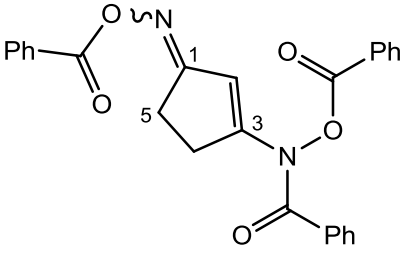
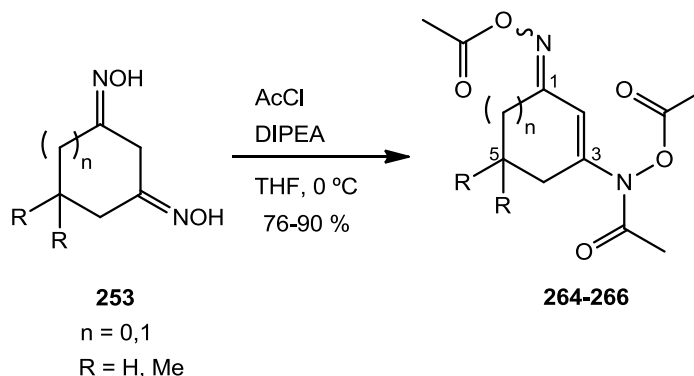
Estrutura	Tempo reacção $\eta_{\%}$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>261</b></p>	2 h 73%	sólido incolor 177 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano)	2,01 (2H, quint., $J=6,1$ Hz, 5- $\text{CH}_2$ ) 2,65 (2H, t, $J=6,0$ Hz, 4- $\text{CH}_2$ ) 2,87 (2H, t, $J=5,6$ Hz, 6- $\text{CH}_2$ ) 6,63 (1H, s, 2- $\text{CH}$ ) 7,19 (2 H, t, $J=7,8$ Hz, ArH) 7,36 (2H, t, $J=7,7$ Hz, ArH) 7,45 (5 H, m, ArH) 7,71 (2H, d, $J=7,2$ Hz, ArH) 7,75 (2H, d, $J=7,5$ Hz, ArH) 7,99 (2H, d, $J=7,6$ Hz, ArH)	22,09 (C5) 27,56 (C4) 28,31 (C6) 102,12 (C2) 128,26 (4C, $\underline{\text{C-Ar}}$ ) 128,37 (2C, $\underline{\text{C-Ar}}$ ) 128,97 (2C, $\underline{\text{C-Ar}}$ ) 129,25 (2C, $\underline{\text{C-Ar}}$ ) 129,56 (2C, $\underline{\text{C-Ar}}$ ) 129,94 (2C, $\underline{\text{C-Ar}}$ ) 132,02 ( $\underline{\text{C-Ar}}$ ) 132,84 ( $\underline{\text{C-Ar}}$ ) 133,23 ( $\underline{\text{C-Ar}}$ ) 134,75 ( $\underline{\text{C-Ar}}$ ) 151,40 (C3) 160,21 (C=O) 163,57 (C=O) 163,72 (C1) 168,16 (C=O)	3063 2957 1769 (C=O) 1733 (C=O) 1694 (C=O) 1607 1451 1333 1285 1238 1063 1082 1014 848 702	Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ C, 71,35; H, 4,88; N, 6,16; O, 17,60  Determinada C, 71,10; H, 5,17; N, 6,42



Tabela II.15 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos das 3-(*N*-benzoil-*N*-benzoilóxi)-ciclo-alkil-2-en-1-(*O*-benzoil)-óximas **261-263**.

Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>262</b></p>	1 h 80%	sólido incolor 184 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano)	1,12 (6H, s, 5- $\text{CH}_3$ ) 1,16 (3H, s, 5- $\text{CH}_3$ ) 2,45 (2H, s, 4- $\text{CH}_2$ ) 2,70 (2H, s, 4- $\text{CH}_2$ ) 2,76 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ) 2,85 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ) 6,61 (1H, s, 2- $\text{CH}$ ) 7,20 (2 H, t, $J=7,8$ Hz, ArH) 7,37 (2H, t, $J=7,7$ Hz, ArH) 7,43-7,75 (5 H, m, ArH) 8,00 (2H, d, $J=8,4$ Hz, ArH) 8,11 (2H, d, $J=8,4$ Hz, ArH) 8,60 (2H, d, $J=8,6$ Hz, ArH)	28,44 (2C, C5- $\text{CH}_3$ ) 31,15 (C5) 37,50 (C4) 39,61 (C6) 102,19 (C2) 128,28 (4C, $\text{C-Ar}$ ) 128,40 (2C, $\text{C-Ar}$ ) 128,96 (2C, $\text{C-Ar}$ ) 129,20 (2C, $\text{C-Ar}$ ) 129,59 (2C, $\text{C-Ar}$ ) 129,98 (2C, $\text{C-Ar}$ ) 132,12 ( $\text{C-Ar}$ ) 132,81 ( $\text{C-Ar}$ ) 133,29 ( $\text{C-Ar}$ ) 134,78 ( $\text{C-Ar}$ ) 151,47 (C3) 160,26 (C=O) 163,55 (C=O) 163,78 (C1) 168,19 (C=O)	3061 2962 1770 (C=O) 1732 (C=O) 1697 (C=O) 1598 1450 1345 1287 1253 1174 1082 1023 898 701	<b>Calculado para <math>\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5</math></b> C, 72,18; H, 5,43; N, 5,81  <b>Determinada</b> C, 72,20; H, 5,66; N, 5,94
 <p><b>263</b></p>	1 h 71%	sólido branco 160 °C-161 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano)	2,95 (2H, t, $J=5,3$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 3,08 (2H, sl, $\text{CH}_2$ ) 6,55 (1H, s, 2- $\text{CH}$ ) 7,34-7,54 (9 H, m, ArH) 7,69 (4H, t, $J=8,4$ Hz, ArH) 7,96 (2H, d, $J=8,1$ Hz, ArH)	26,23 (C5) 30,18 (C4) 104,26 (C2) 128,35 (3C, $\text{C-Ar}$ ) 129,02 (2C, $\text{C-Ar}$ ) 129,49 (2C, $\text{C-Ar}$ ) 129,99 (2C, $\text{C-Ar}$ ) 132,05 (2C, $\text{C-Ar}$ ) 132,88 (2C, $\text{C-Ar}$ ) 135,00 (2C, $\text{C-Ar}$ ) 157,68 (C3) 163,63 (C=O) 163,98 (C=O) 168,06 (C=O) 170,51 (C1)	3069 2968 1770 (C=O) 1739 (C=O) 1697 (C=O) 1585 1490 1450 1335 1295 1239 1176 1087 1021, 998, 841, 701	<b>Calculado para <math>\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5</math></b> C, 70,90; H, 4,58; N, 6,36  <b>Determinada</b> C, 70,96; H, 4,64; N, 6,41

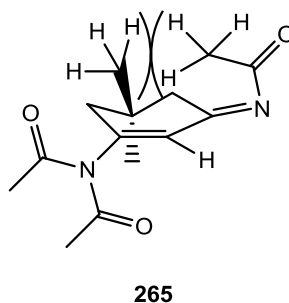
De forma análoga, a reacção com cloreto de acetilo (AcCl) com as 1,3-dióximas originam produtos similares (**264-266**), tal como são apresentadas no **Esquema II.24**.



**Esquema II.24** – Produtos de reacção das 1,3-dióximas com cloreto de acetilo.

Após purificação cromatográfica por coluna foi possível obter com bons rendimentos (76-90%) os compostos **264-266** como sólidos. A sua caracterização física e espectroscópica é apresentada na **Tabela II.16**.

A análise dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN revela um particularidade para os compostos acetilados **264** e **266**, quando comparados com os compostos benzoilados **261** e **263** respectivamente: como resultado de um menor impedimento estereoquímico dos grupos acetilo, é possível observar em solução as espécies *Z* e *E* relativas às óximas substituídas. Este facto permite assim que, nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, sejam visíveis sinais para ambos os isómeros, aparecendo sinais com diferentes desvios químicos para grupos semelhantes em cada um dos isómeros. No caso do composto **265** esta isomeria não é observada e pensa-se que este facto está ligado à presença dos grupos metilo na posição 5 do anel, pois na conformação cadeira, mais estável e preferencial energeticamente para anéis de 6 membros, não permite por questões de impedimento estereoquímico, a existência dos dois isómeros.



**Esquema II.25** – Impedimento estereoquímico entre os grupos metilo em C5 e o metilo do grupo acilo da óxima em **265**.

No caso do composto **266** é, aliás, possível separar cromatograficamente os seus dois isômeros (**266a** e **266b**).

Nos compostos **264-266** os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN revelam a presença um sinal para um próton olefínico, ligado ao carbono na posição 2 do anel, a desvios químicos de 5,78-6,69 ppm. Os dados dos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN corroboram a natureza deste próton pois apresentam sinais para uma dupla ligação entre as posições 2 e 3 do anel, com desvios químicos de 101,78-106,02 ppm e 148,98-155,64 ppm, respectivamente. A presença de 3 grupos acetilo é confirmada pela existência de sinais com desvios químicos característicos para os 3 grupos metilo (2,10-2,30 ppm). No caso do composto **167** são observados 2 sinais adicionais para grupos metilo, correspondentes aos grupos substituintes da posição 5 do anel, com desvio químico de 1,02 ppm.

Analisando os espectros de I.V. podem-se identificar as bandas relativas aos grupos carbonilo, aparecendo 3 bandas no espectro de cada composto: observa-se a banda de forte intensidade a  $1801\text{-}1803\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao carbonilo do grupo acilo ligado à hidroxilamina.<sup>175,187</sup> Outra banda a  $1759\text{-}1764\text{ cm}^{-1}$ , correspondendo ao carbonilo do grupo acilo ligado ao oxigênio da óxima está também presente.<sup>175</sup> A  $1707\text{-}1713\text{ cm}^{-1}$  são observadas as bandas de forte intensidade para o carbonilo da amida.<sup>175</sup> Nos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN é corroborada a presença dos carbonilos, com 3 sinais para cada um dos compostos a desvios químicos de 158,98-167,39 ppm, 167,50-168,28 ppm e 168,50-168,69 ppm. Um sinal 168,64-171,85 ppm, atribuído ao carbono da óxima substituída ( $\text{C}=\text{N}-\text{O}$ ) é também observado nos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN.

A análise elementar determinada corresponde à calculada teoricamente para os compostos tris-acilados.

Tabela II.16 – Dados físicos e espectroscópicos das 3-(*N*-acetil-*N*-acetilóxi)-ciclo-alquil-2-en-1-(*O*-acetil)-óximas **264-266**.

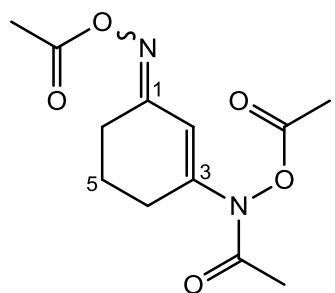
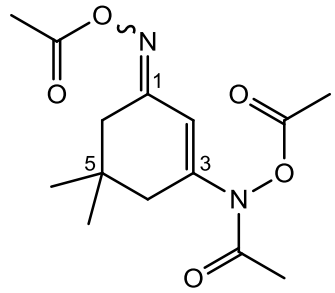
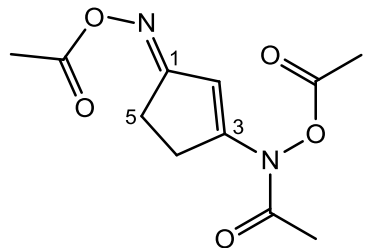
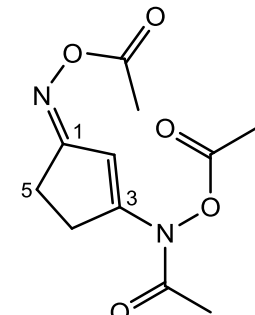
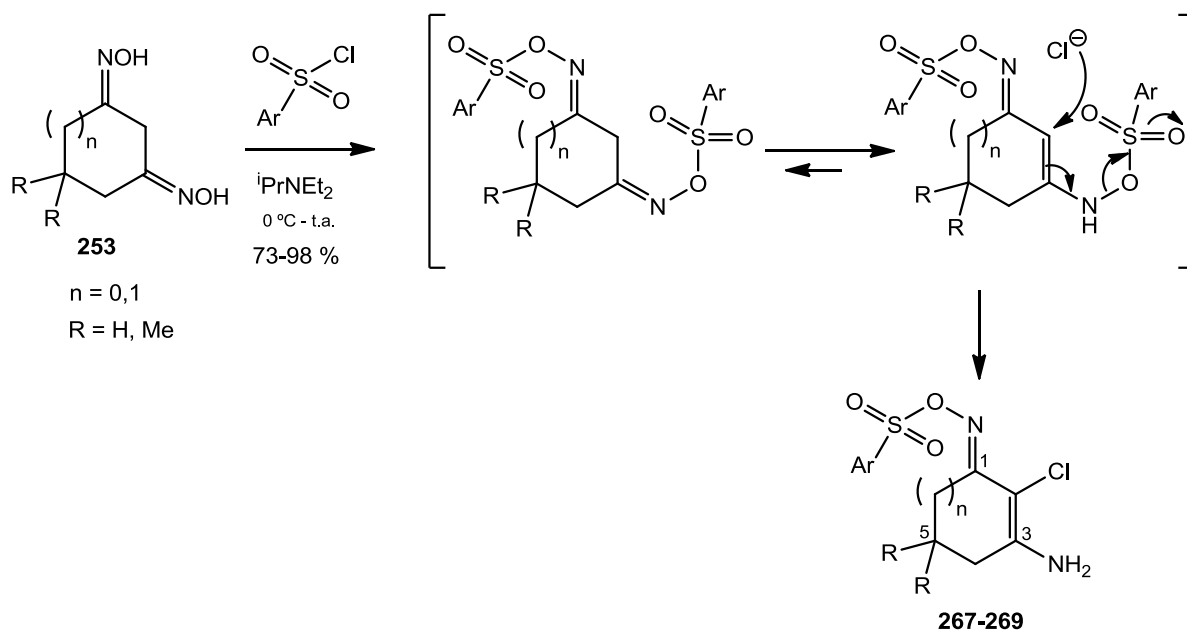
Estrutura	Tempo reação $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>264</b></p>	1 h 87%	óleo incolor	1,86 (2H, quint., $J=6,4$ Hz, 5- $\text{CH}_2$ ) 1,92 (2H, quint., $J=6,4$ Hz, 5- $\text{CH}_2$ ) 2,10 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,14 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,17 (6H, s, 2x $\text{CH}_3$ ) 2,27 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,30 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,52 (2H, t, $J=6,4$ Hz, 4- $\text{CH}_2$ ) 2,64 (2H, t, $J=6,5$ Hz, 4- $\text{CH}_2$ ) 2,73 (2H, t, $J=5,9$ Hz, 6- $\text{CH}_2$ ) 2,78 (2H, t, $J=5,9$ Hz, 6- $\text{CH}_2$ ) 6,04 (1H, s, 2- $\text{CH}$ ) 6,59 (1H, s, 2- $\text{CH}$ )	22,31 ( $\text{CH}_3$ ) 27,62 ( $\text{CH}_3$ ) 28,06 ( $\text{CH}_3$ ) 32,00 (C5) 40,45 (C4) 41,55 (C6) 102,18 (C2) 149,09 (C3) 159,02 (C1) 167,59 (C=O) 168,50 (C=O) 168,64 (C=O)	2934 1801 (C=O) 1764 (C=O) 1707 (C=O) 1610 1429 1370 1329 1273 1205 1169 1072 1003, 930, 869, 609	<b>Calculado para <math>\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5</math></b> C, 53,73; H, 6,01; N, 10,44  <b>Determinada</b> C, 54,00; H, 6,19; N, 10,16
 <p><b>265</b></p>	1 h 90%	Óleo amarelo-pálido	1,02 (6H, s, 5- $\text{CH}_3$ ) 2,12 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,16 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,29 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,30 (2H, s, 4- $\text{CH}_2$ ) 2,55 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ) 6,55 (1H, s, 2- $\text{CH}$ )	18,20 (C5- $\text{CH}_3$ ) 19,64 (C5- $\text{CH}_3$ ) 22,31 ( $\text{CH}_3$ ) 27,62 ( $\text{CH}_3$ ) 28,06 ( $\text{CH}_3$ ) 32,00 (C5) 40,45 (C6) 41,55 (C4) 101,78 (C2) 148,98 (C3) 158,98 (C1) 167,50 (C=O) 168,51 (C=O) 168,62 (C=O)	3017 2960 1803 (C=O) 1762 (C=O) 1707 (C=O) 1613 1469 1429 1370, 1339, 1285, 1264, 1204, 1067, 1002, 971, 934, 862, 755, 652, 610	<b>Calculado para <math>\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5</math></b> C, 56,75; H, 6,80; N, 9,45  <b>Determinada</b> C, 56,61; H, 6,87; N, 9,04

Tabela II.16 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos das 3-(*N*-acetil-*N*-acetilóxi)-ciclo-alquil-2-en-1-(*O*-acetil)-óximas **264-266**.

Estrutura	Tempo reação $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>266a</b></p>	3 h 36%	Óleo amarelo-pálido	2,13 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,14 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,29 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,83 (2H, t, $J=5,4$ Hz, 4- $\text{CH}_2$ ) 3,13 (2H, t, $J=4,6$ Hz, 5- $\text{CH}_2$ ) 5,78 (1H, s, 2- $\text{CH}$ )	17,99 (C5) 19,50 ( $\text{CH}_3$ ) 21,56 ( $\text{CH}_3$ ) 26,04 ( $\text{CH}_3$ ) 31,04 (C4) 106,02 (C2) 155,64 (C3) 167,39 (C1) 168,28 (C=O) 168,69 (C=O) 171,85 (C=O)	2935 1802 (C=O) 1759 (C=O) 1713 (C=O) 1620 1594 1435, 1371, 1285, 1216, 1167, 1074, 1003, 939, 887, 846, 724, 611	<b>Calculado para <math>\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5</math></b> C, 51,97; H, 5,55; N, 11,02  <b>Determinada</b> C, 52,15; H, 5,62; N, 10,94
 <p><b>266b</b></p>	3 h 40%	Óleo amarelo-pálido	2,14 (6H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,34 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,77 (2H, t, $J=5,6$ Hz, 4- $\text{CH}_2$ ) 2,99 (2H, sl, 5- $\text{CH}_2$ ) 6,22 (1H, s, 2- $\text{CH}$ )	18,03 (C5) 19,58 ( $\text{CH}_3$ ) 21,63 ( $\text{CH}_3$ ) 26,00 ( $\text{CH}_3$ ) 29,94 (C4) 102,89 (C2) 156,64 (C3) 167,46 (C1) 168,53 (C=O) 168,95 (C=O) 169,53 (C=O)	2934 1803 (C=O) 1761 (C=O) 1716 (C=O) 1626 1583 1424 1370 1292 1200 1167 1077, 1005, 937, 850	<b>Calculado para <math>\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5</math></b> C, 51,97; H, 5,55; N, 11,02  <b>Determinada</b> C, 52,09; H, 5,40; N, 10,91

Tal como previamente reportado por Reis,<sup>156</sup> nem todos os electrófilos reagem com as N-hidroxisinas da mesma forma. Ao reagir as 1,3-dióximas de partida com cloreto de tosilo (TsCl), nas mesmas condições usadas com os cloretos de acilo, não se verifica a formação do composto tri-substituído proveniente de um rearranjo sigmatrópico-[3,3], mas há a introdução de um átomo de cloro na posição 2 do anel, que acontece em simultâneo com a quebra da ligação N-O, tal como se sugere no **Esquema II.26**. Tal reacção tem precedentes nos trabalhos de Reis.<sup>156</sup>



**Esquema II.26** – Mecanismo reaccional proposto para a obtenção dos produtos **267-269**.

Nestes casos, a introdução do átomo de cloro na posição 2 do anel não permite obter compostos para posterior rearranjo [3,3]-sigmatrópico mas fornecem ainda assim compostos com funcionalização nessa posição com um halogéneo.

A análise dos dados físicos e espectroscópicos para estes compostos (**267-269**), apresentada na **Tabela II.17**, permitiu determinar as suas estruturas.

Nos espectros de <sup>1</sup>H-RMN dos compostos **267-269** não é observado qualquer sinal para prótons olefínicos, o que indica substituição no carbono na posição 2 do anel, ao contrário do que se verifica para os compostos **261-263**. A presença de um átomo de cloro nesta posição do anel é fornecida pelos espectros de <sup>13</sup>C-RMN, nos quais os sinais que foram atribuídos ao carbono 2 da cadeia apresentam desvios químicos entre 92,77-94,01 ppm, típicos para esse tipo de substituição, mas também através dos espectros de I.V., nos quais aparece uma banda de distensão característica de ligação C-Cl a 690-714 cm<sup>-1</sup>.<sup>175</sup>

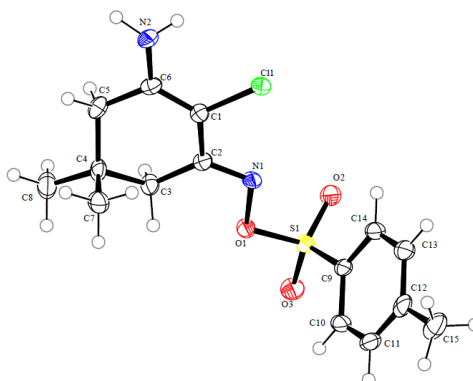
A presença de apenas um grupo metilo nos seus espectros de <sup>1</sup>H-RMN a desvios químicos de 2,25-2,43 ppm e de apenas 4 prótons indica que só um grupo tosilo foi introduzido (mono-substituição das 1,3-dióximas de partida).<sup>174</sup> A presença deste grupo é também observada nos espectros de I.V., com bandas para a ligação S=O a 1351-1359 cm<sup>-1</sup> e 1176-1180 cm<sup>-1</sup> e para a distensão S-O a 1190-1191 cm<sup>-1</sup>.<sup>175</sup>

O grupo oxima é detectado pela banda típica da ligação C=N nos espectros de I.V. a 1624-1659  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>175</sup>

A presença da amina primária é identificada nos espectros de I.V. com uma banda larga observada a 3472-3486  $\text{cm}^{-1}$ ,<sup>175</sup> e nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, com sinais para 2 prótons lábeis, que trocam com  $\text{D}_2\text{O}$ , a 4,63-4,84 ppm.<sup>174</sup>

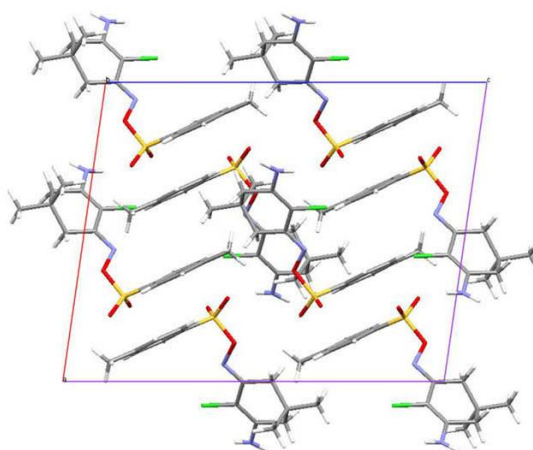
A análise elementar determinada para estes compostos está de acordo com a calculada teoricamente para as estruturas propostas.

A estrutura molecular destes compostos é confirmada por espectroscopia de raios-X. A exemplo, na **Figura II.1** é apresentada a estrutura determinada para o composto **268**.



**Figura II.1** – Estrutura molecular determinada por raios-X para o composto **268**.

Na **Figura II.2** pode-se ver uma representação de como as moléculas destes compostos se organizam na estrutura cristalina. Podem ser observadas as fortes interações intermoleculares dos anéis aromáticos (interações  $\pi$ - $\pi$ ) mas também as interações entre o grupo sulfonil de uma molécula com amino de outra molécula. Este tipo de interações conduz assim a uma estrutura cristalina semelhante a uma escada. Esta informação é também fornecida pela espectroscopia de raios-X.



**Figura II.2** – Empacotamento molecular do composto **268** na estrutura cristalina.

Tabela II.17 – Dados físicos e espectroscópicos das 3-[*N*-(*p*-toluenossulfonil)]-ciclo-alquil-2-en-2-hidróxi-1-óximas **267-269**.

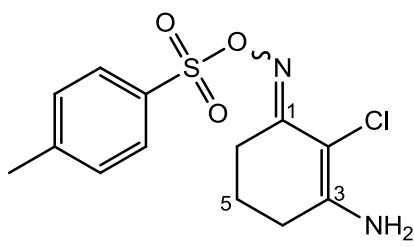
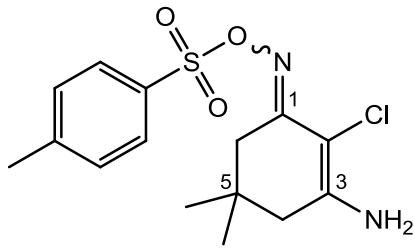
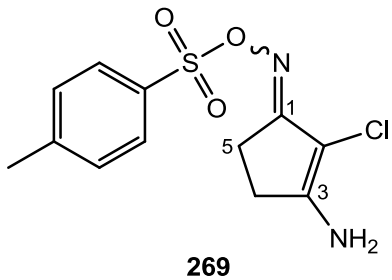
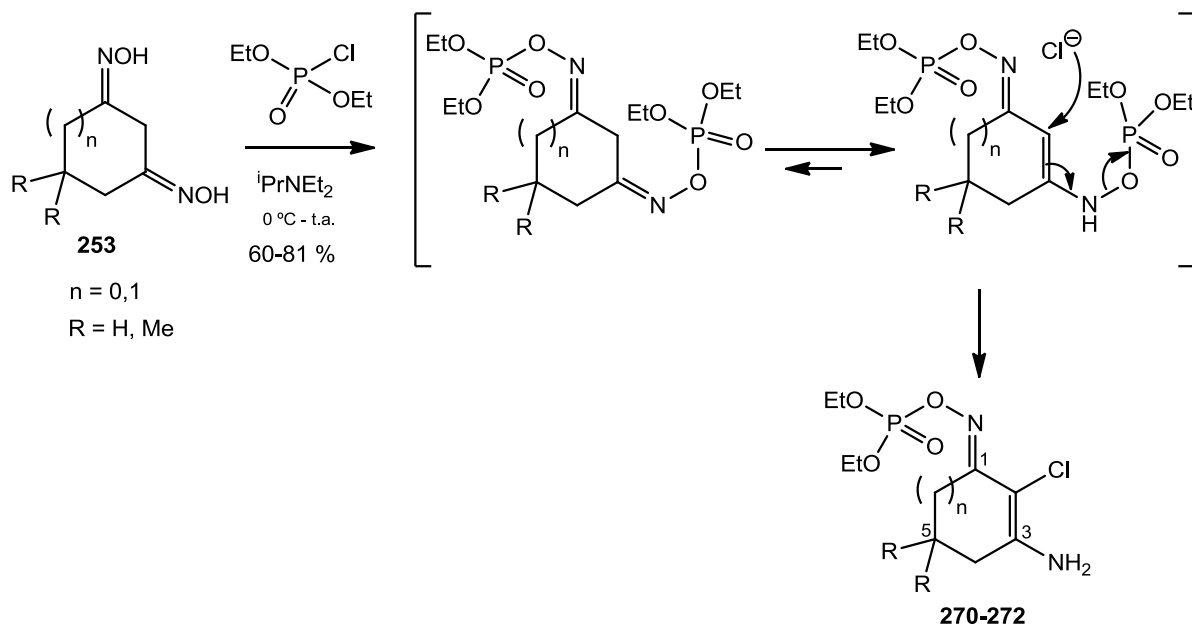
Estrutura	Tempo reação $\eta_{\%}$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado	EMAR
 <p><b>267</b></p>	12 hr 98 %	sólido incolor 145 °C-146 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano)	1,78 (2H, quint, $J=6,3$ Hz, 5- $\text{CH}_2$ ) 2,33 (2H, t, $J=6,2$ Hz, 4- $\text{CH}_2$ ) 2,43 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,70 (2H, t, $J=6,5$ Hz, 6- $\text{CH}_2$ ) 4,67 (2H, sl, $\text{NH}_2$ ) 7,32 (2H, d, $J=8,1$ Hz, ArH) 7,93 (2H, d, $J=8,2$ Hz, ArH)	19,51 ( $\text{CH}_3$ ) 21,65 (C6) 24,95 (C5) 28,91 (C4) 94,01 (C2) 129,12 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 129,28 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 132,86 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 144,56 (C3) 150,44 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 161,07 (C1)	3476 (NH) 3386 2962 2360 1624 (C=N) 1587, 1552 1351 (S-O) 1191 (S-O) 1180 (S-O) 886, 808, 690 (C-Cl)	<p><b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}</math></b> C, 49,60; H, 4,80; N, 8,90; Cl, 11,26; S, 10,19</p> <p><b>Determinada</b> C, 50,01; H, 5,08; N, 8,72; S, 10,26</p>	<p><b>Calculado</b> <math>M^+ = 314,0492</math></p> <p><b>Determinada</b> <math>M^+ = 314,0518</math></p>
 <p><b>268</b></p>	12 hr 74 %	sólido incolor 148 °C-150 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano)	0,99 (6H, s, 5- $\text{CH}_3$ ) 2,16 (2H, s, 4- $\text{CH}_2$ ) 2,42 (3H, s, Ar- $\text{CH}_3$ ) 2,51 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ) 4,64 (2H, sl, $\text{NH}_2$ , troca com $\text{D}_2\text{O}$ ) 7,31 (2H, d, $J=8,1$ Hz, ArH) 7,91 (2H, d, $J=8,24$ Hz, ArH)	21,62 ( $\text{CH}_3$ ) 27,95 (2C, C5- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) 38,12 (C6) 42,48 (2C, C4 e C5) 92,77 (C2) 129,06 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 129,26 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 132,81 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 144,53 (C3) 148,56 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 160,73 (C1)	3472 (NH) 3371 3203 2960 1633 (C=N) 1595, 1469 1359 (S-O) 1278 1190 (S-O) 1176 (S-O) 1122, 1094 1034, 1010 911, 865 816 732 704 (C-Cl) 678, 654	<p><b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}</math></b> C, 52,55; H, 5,59; N, 8,17; Cl, 10,34; S, 9,35</p> <p><b>Determinada</b> C, 52,67; H, 5,39; N, 8,32; S, 9,49</p>	<p><b>Calculado</b> <math>M^+ = 342,0805</math></p> <p><b>Determinada</b> <math>M^+ = 342,0616</math></p>



Tabela II.17 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos das 3-[N-(p-toluenossulfonil)]-ciclo-alkil-2-en-2-hidróxi-1-óximas **267-269**.

Estrutura	Tempo reacção η%	Estado físico	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) J (Hz)	<sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	IV (KBr / filme) ν <sub>max.</sub> (cm <sup>-1</sup> )	Análise Elementar Determinado Calculado	EMAR
 <b>269</b>	12 hr 73 %	sólido castanho- escuro 146 °C-149 °C (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / <i>n</i> -hexano)	2,25 (3H, s, Ar-CH <sub>3</sub> ) 2,54 (2H, t, <i>J</i> = 5,3, 4-CH <sub>2</sub> ) 2,81 (2H, t, <i>J</i> = 5,4, 5-CH <sub>2</sub> ) 4,83 (2H, sl, NH <sub>2</sub> , troca com D <sub>2</sub> O) 7,32 (2H, d, <i>J</i> = 8,1 Hz, ArH) 7,89 (2H, d, <i>J</i> = 8,24 Hz, ArH)	21,64 (CH <sub>3</sub> ) 24,75 (C5) 27,49 (C4) 93,50 (C2) 128,88 (2C, C-Ar) 129,39 (2C, C-Ar) 144,54 (C3) 158,80 (2C, C-Ar) 170,18 (C1)	3486(NH) 3374 3058 2920 1659(C=N) 1592 1444 1405 1351(S-O) 1191(S-O) 1176(S-O) 1095, 866 821 714(C-Cl) 665	<b>Calculado para</b> <b>C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S</b> C, 47,92; H, 4,36; N, 9,31; Cl, 11,79; S, 10,66  <b>Determinada</b> C, 48,08; H, 4,28; N, 9,36; S, 11,57	<b>Calculado</b> M <sup>+</sup> = 300,03356  <b>Determinado</b> M <sup>+</sup> = 300,0331

Ao reagir as 1,3-dióximas de partida com clorofosfato de di-etilo verifica-se igualmente a formação de compostos clorados na posição 2 do anel, e não os produtos do rearranjo sigmatrópico-[3,3]. O possível mecanismo de formação dos compostos **270-272** é descrito no **Esquema II.27**.



**Esquema II.27** – Mecanismo reaccional proposto para a obtenção dos produtos **270-272**.

A determinação das estruturas destes compostos foi feita com base nos seus dados físicos e espectroscópicos, apresentados na **Tabela II.18**.

Nos seus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN não se observa o sinal típico do protão olefínico da posição 2 do anel, indicando a introdução do cloro nesta posição.<sup>174</sup> A confirmação da presença do cloro é dada pela banda característica de distensão de ligação C-Cl a  $741-753\text{ cm}^{-1}$  nos espectros de I.V.<sup>175</sup>

A identificação de uma amina primária é feita com base nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, onde aparecem sinais para 2 protões lábeis a 4,58-4,78 ppm e que trocam com  $\text{D}_2\text{O}$ , e pelos espectros de I.V., onde uma banda larga a  $3326-3435\text{ cm}^{-1}$  observada.

A introdução de apenas um grupo fosforilo é percebida pela existência de sinais para apenas dois grupos etilo, observados a desvios químicos de 2,25-2,43 ppm ( $\text{CH}_3$ ) e 2,21-2,13 ppm ( $\text{CH}_2$ ) nos seus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN e cuja integração permite apenas contabilizar 6 protões metílicos nos compostos. A presença do grupo fosforilo nos compostos é ainda confirmada pela espectroscopia de I.V., com bandas a  $1227-1258\text{ cm}^{-1}$  para a ligação  $\text{P}=\text{O}$ , a  $1165-1177\text{ cm}^{-1}$  para a ligação  $\text{P}-\text{OEt}$  e a  $1031-1064\text{ cm}^{-1}$  para a distensão das ligações  $\text{P}-\text{O}$ .

É detectada nos espectros de I.V. a banda típica da ligação  $\text{C}=\text{N}$  do grupo oxima, a  $1630-1647\text{ cm}^{-1}$ .

A análise elementar determinada para estes compostos está de acordo com a calculada teoricamente para as estruturas propostas.

Tabela II.18 – Dados físicos e espectroscópicos das 3-[N-(dietilfosforil)]-ciclo-alkil-2-en-2-hidróxi-1-óximas **270-272**.

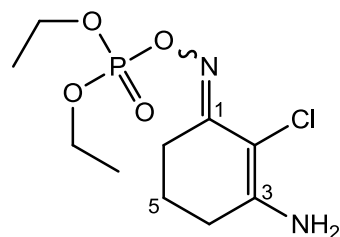
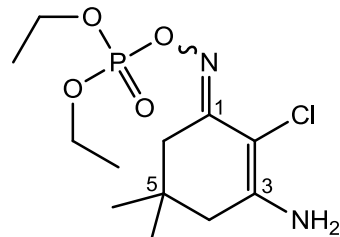
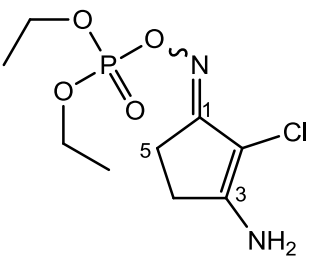
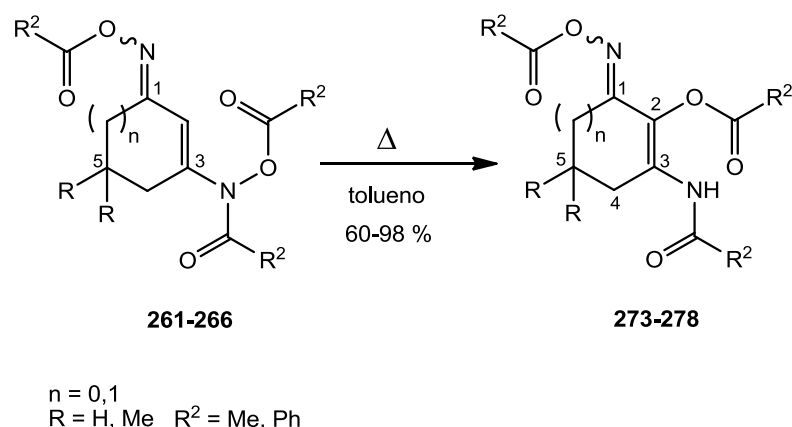
Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado	EM/EMAR
 <p><b>270</b></p>	6,5 hr 60 %	óleo amarelo-escuro	1,38 (6H, t, $J=7,1$ Hz, $2\times\text{CH}_3$ ) 2,24 (2H, t, $J=6,3$ Hz, $4-\text{CH}_2$ ) 2,51 (2H, t, $J=6,9$ Hz, $6-\text{CH}_2$ ) 2,76 (2H, quint., $J=6,4$ Hz, $5-\text{CH}_2$ ) 4,19-4,25 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ ) 4,68 (2H, sl, $\text{NH}_2$ )	14,28 (2C, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 21,35 (C6) 29,87 (C5) 33,71 (C4) 58,54 (2C, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 122,80 (C3) 128,5 (C2) 165,57 (C1)	3331(NH) 3226 2964 1630 (C=N) 1608 1560, 1432, 1418, 1373, 1361 1349 1250 (P=O) 1166 (P-OEt) 1031(P-O) 928, 849 741(C-Cl) 681	<b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P}</math></b> C, 40,48; H, 6,12; N, 9,44; Cl, 11,95; P, 10,44  <b>Determinada</b> C, 40,37; H, 6,22; N, 9,31	<b>Calculado</b> $M^+ = 296,0693$  <b>Determinado</b> $M^+ = 296,0671$
 <p><b>271</b></p>	5 hr 70 %	óleo amarelo	1,04 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$ ) 1,36 (6H, t, $J=7,0$ Hz, $2\times\text{CH}_3$ ) 2,21 (2H, s, $4-\text{CH}_2$ ) 2,59 (2H, s, $6-\text{CH}_2$ ) 4,21-4,29 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$ ) 4,56 (2H, sl, $\text{NH}_2$ )	14,21 (2C, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 19,70 ( $5-\text{CH}_3$ ) 27,41 ( $5-\text{CH}_3$ ) 27,56 (C5) 37,12 (C6) 46,51 (C4) 59,84 (2C, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 124,65 (C3) 129,8 (C2) 166,75 (C1)	3326(NH) 3208 2961 1633(C=N) 1600 1557 1470, 1386 1367 1258(P=O) 1165(P-OEt) 1034(P-O) 927 837 749(C-Cl) 672	<b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P}</math></b> C, 44,38; H, 6,83; N, 8,63; Cl, 10,92; P, 9,54  <b>Determinada</b> C, 44,56; H, 6,69; N, 8,39	<b>Calculado</b> $M^+ = 324,0459$  <b>Determinado</b> $M^+ = 324$

Tabela II.18 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos das 3-[*N*-(dietilfosforil)]-ciclo-alquil-2-en-2-hidróxi-1-óximas **270-272**

Estrutura	Tempo reação $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado	EM
 <p><b>272</b></p>	6 hr 81 %	sólido branco 134 - 135 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / éter de petróleo)	2,13 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,14 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,28 (2H, t, $J=5,4$ Hz, 4- $\text{CH}_2$ ) 3,13 (2H, dl, $J=4,6$ Hz, 5- $\text{CH}_2$ ) 4,10 (4H, q, $J=5,6$ Hz, 2x $\text{CH}_2$ ) 5,78 (2H, sl, $\text{NH}_2$ )	12,24 (C5) 16,27 (2C, $\text{CH}_3$ ) 31,30 (C4) 58,47 (2C, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 122,67 (C3) 129,8 (C2) 167,71 (C1)	3435(NH) 3085 2928 1647(C=N) 1605 1560 1531 1445 1381 1319 1227(P=O) 1177(P-OEt) 1064(P-O) 996 947 807 753(C-Cl)	<p><b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P}</math></b> C, 38,24; H, 5,71; N, 9,91; P, 10,96; Cl, 12,54</p> <p><b>Determinada</b> C, 38,07; H, 5,64; N, 10,14</p>	<p><b>Calculado</b> <math>M^+ = 282,0536</math></p> <p><b>Determinado</b> <math>M^+ = 155</math></p>

## II.2.2. Rearranjo de *N*-hidroxilaminas substituídas

Para preparação dos produtos de rearranjo, as *N*-hidroxilaminas **261-266** preparadas foram então aquecidas em tolueno. Os produtos de rearranjo **273-278**, com as estruturas que se apresentam no **Esquema II.28**, foram obtidos com sucesso e com bons rendimentos (60-98%).



**Esquema II.28** – Rearranjos sigmatrópicos-[3,3] das *N*-hidroxilaminas **273-278**.

Na **Tabela II.19** são apresentados os dados físicos e espectroscópicos que serviram de base para a determinação das estruturas dos compostos **273-278**.

Os seus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN não apresentam o sinal olefínico do protão na posição 2 do anel e que é observado nos compostos de partida; esta observação permite inferir que há substituição na posição 2 do anel. A presença de um sinal, como singlete largo, para um protão com desvio químico de 8,11-8,84 ppm e que troca com  $\text{D}_2\text{O}$ , indica a presença de um grupo N-H,<sup>174</sup> da amida formada na reacção de rearranjo, o que pode ser confirmado pelos espectros de I.V., nos quais aparecem uma banda a  $3261\text{-}3419\text{ cm}^{-1}$ , valor típico deste grupo funcional.<sup>175</sup>

Ainda nos espectros de I.V. são observadas 3 bandas de absorção distintas para os 3 grupos carbonilo presentes na molécula: uma banda a  $1744\text{-}1813\text{ cm}^{-1}$  para o carbonilo na óxima substituída, outra banda a  $1689\text{-}1746\text{ cm}^{-1}$  para o carbonilo do grupo éster e uma outra banda a  $1645\text{-}1656\text{ cm}^{-1}$  para o carbonilo do grupo funcional amida. A complementar esta informação, os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN destes compostos apresentam sinais para protões aromáticos; a integração destes sinais permite contabilizar 15 protões aromáticos, evidenciando assim a presença dos 3 grupos benzoílo nos compostos obtidos.

Tabela II.19 – Dados físicos e espectroscópicos das 3-(*N*-benzoil)-2-(*O*-benzoilóxi)-ciclo-alquil-2-en-1-(*O*-benzoil)-óximas (**273-275**).

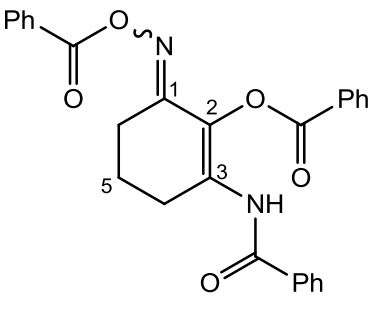
Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado	EMAR
 <p><b>273</b></p>	22 hr 75 %	sólido branco 165 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ - hexano)	1,99 (2H, quint., $J=6,0$ Hz, 5- $\text{CH}_2$ ) 2,92 (2H, t, $J=6,4$ Hz, 4- $\text{CH}_2$ ) 3,26 (2H, t, $J=6,0$ Hz, 6- $\text{CH}_2$ ) 7,39-7,68 (9H, m, ArH) 7,71 (2H, d, $J=7,3$ Hz, ArH) 8,02 (2H, d, $J=7,2$ Hz, ArH) 8,11 (1H, sl, NH) 8,24 (2H, d, $J=8,4$ Hz, ArH)	20,24 (C6) 24,28 (C5) 25,99 (C4) 126,69 (C2) 127,15 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 128,47 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 128,74 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 128,93 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 129,16 (C3) 129,51 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 130,57 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 132,48 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 133,14 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 133,89 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 134,02 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 138,72 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 157,81 (C1) 163,23 (C=O) 164,42 (C=O) 165,04 (C=O)	3419 (NH) 3067 1750 (C=O) 1689 (C=O) 1645 (C=O) 1599 1480 1374 1240 1115 1085 1063 1044 1021 897 708	<b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5</math></b> C, 71,35; H, 4,88; N, 6,16  <b>Determinada</b> C, 71,29; H, 4,97; N, 6,10	<b>Calculado</b> $M^+ = 454,1529$  <b>Determinado</b> $M^+ = 454,1543$

Tabela II.19 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos das 3-(*N*-benzoi)-2-(*O*-benzoióxi)-ciclo-alquil-2-en-1-(*O*-benzoi)-óximas (273-275).

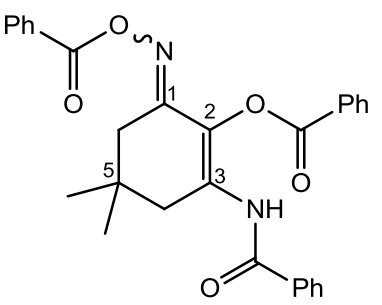
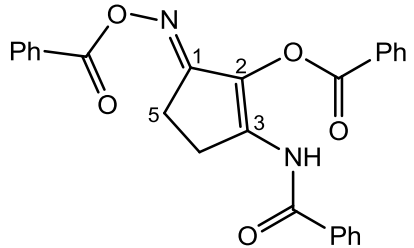
Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado	EMAR
 <p>274</p>	26 hr 85 %	sólido branco 168 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ - hexano)	1,25 (6H, s, 5- $\text{CH}_3$ ) 2,78 (2H, s, 4- $\text{CH}_2$ ) 3,16 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ) 7,39-7,59 (8H, m, ArH) 7,65 (1H, t, $J=7,4$ Hz, ArH) 7,71 (2H, d, $J=7,4$ Hz, ArH) 8,02 (2H, d, $J=7,3$ Hz, ArH) 8,08 (1H, sl, NH, troca com $\text{D}_2\text{O}$ ) 8,25 (2H, d, $J=7,4$ Hz, ArH)	28,41 (2C, C5- $\text{CH}_3$ ) 31,11 (C5) 37,51 (C4) 39,63 (C6) 126,49 (C2) 127,17 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 128,51 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 128,78 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 128,95 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 129,19 (C3) 129,56 (2C) 130,59 (2C) 132,51 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 133,18 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 133,82 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 134,07 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 136,41 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 157,24 (C1) 163,27 (C=O) 163,63 (C=O) 165,03 (C=O)	3299 (NH) 2959 1813 (C=O) 1746 (C=O) 1651 (C=O) 1601 1508 1483 1451 1370 1260 1118 1081 1060 1023 756 701	Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ C, 72,18; H, 5,43; N, 5,81  Determinada C, 72,26; H, 5,49; N, 5,88	Calculado $M^+ = 482,1842$  Determinado $M^+ = 482,0,85$

Tabela II.19 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos das 3-(*N*-benzoi)-2-(*O*-benzoióxi)-ciclo-alquil-2-en-1-(*O*-benzoi)-óximas (273-275).

Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado	EMAR
 <p><b>275</b></p>	54 hr 60 %	sólido branco 143 °C-145 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / <i>n</i> -hexano)	3,08 (2H, quint., $J=6,0$ Hz, 4- $\text{CH}_2$ ) 3,47 (2H, quint., $J=6,4$ Hz, 5- $\text{CH}_2$ ) 7,45-7,67 (9H, m, ArH) 7,83 (2H, d, $J=7,3$ Hz, ArH) 8,04 (2H, d, $J=7,3$ Hz, ArH) 8,25 (2H, d, $J=7,3$ Hz, ArH) 8,84 (1H, sl, NH, troca com $\text{D}_2\text{O}$ )	24,19 (C4) 26,80 (C5) 126,07 (C2) 127,40 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 128,51 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 128,78 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 128,99 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 129,55 (2C, $\underline{\text{C}}$ -Ar) 130,13 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 130,90 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 132,82 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 133,16 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 134,41 ( $\underline{\text{C}}$ -Ar) 143,52 (C3) 164,04 (C=O) 164,72 (C=O) 166,01 (C=O) 170,00 (C1)	3261(NH) 3064 1744 (C=O) 1693 (C=O) 1656 (C=O) 1514 1485 1382 1259 1177 1121 1041 1020 908 704	<p><b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5</math></b> C, 70,90; H, 4,58; N, 6,36</p> <p><b>Determinada</b> C, 70,96; H, 4,67; N, 6,37</p>	<p><b>Calculado</b> <math>M^+ = 440,1372</math></p> <p><b>Determinado</b> <math>M^+ = 440,2718</math></p>



Na **Tabela II.20** são apresentados os dados físicos e espectroscópicos dos compostos **276-278**.

É a ausência do sinal olefínico, nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN dos compostos **276-278**, para o próton na posição 2 do anel observado nos compostos de partida que permite afirmar que o rearranjo sigmatrópico ocorreu, com a migração para o C-2 no anel. A presença de um singlete largo, para um próton que troca com  $\text{D}_2\text{O}$ , com desvios químicos de 8,04-11,20 ppm indica a presença de um grupo N-H; uma banda de absorção a  $3231\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$  nos espectros de I.V. confirma a existência de uma amida nos produtos de rearranjo.

Com a exceção do composto de rearranjo **278**, que apresenta bandas de absorção definidas para os seus carbonilos a  $1686\text{ cm}^{-1}$ ,  $1721\text{ cm}^{-1}$  e  $1654\text{ cm}^{-1}$ , não é possível distinguir os 3 diferentes carbonilos nos espectros de I.V. para estes compostos: bandas de absorção intensas e largas aparecem, com valores entre  $1631\text{ cm}^{-1}$  e  $1636\text{ cm}^{-1}$ . No entanto, o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN destes compostos apresenta sinais para prótons de grupos metilo e, por integração destes sinais, que se apresentam a campo alto com valores de desvio químico 1,02-2,29 ppm, pode-se concluir que os produtos de rearranjo **276-278** são compostos tri-acetilados.

A análise elementar determinada para estes compostos está de acordo com o valor calculado para as estruturas propostas.

Tabela II.20 – Dados físicos e espectroscópicos das 3-(*N*-acetil)-2-(*O*-acetilóxi)-ciclo-alkil-2-en-1-(*O*-acetil)-óximas **276-278**.

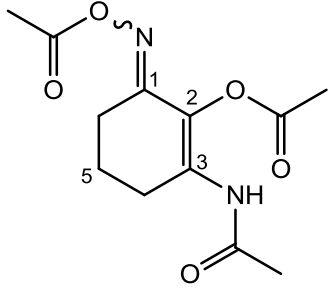
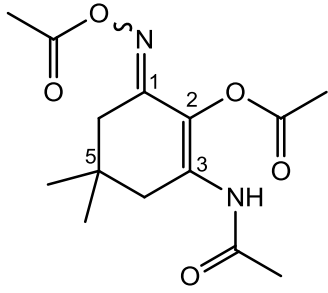
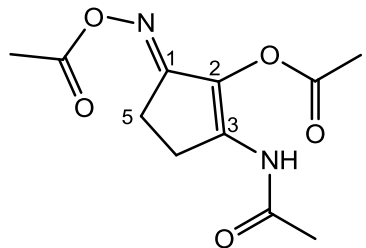
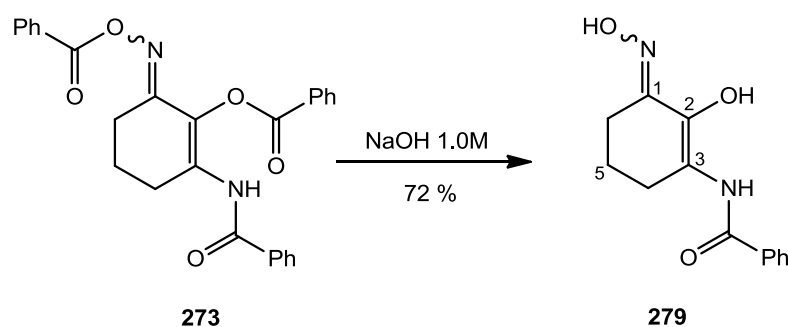
Estrutura	Tempo reação $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elemental Determinado Calculado	EMAR
 <p><b>276</b></p>	15 hr 95 %	óleo amarelado	1,42 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 1,44 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 1,51-1,56 (5H, m, 5- $\text{CH}_2$ and $\text{CH}_3$ ) 3,05-3,11 (2H, m, 4- $\text{CH}_2$ ) 3,60-3,68 (2H, m, 6- $\text{CH}_2$ ) 11,20 (1H, sl, $\text{NH}$ )	22,41 ( $\text{CH}_3$ ) 27,60 ( $\text{CH}_3$ ) 28,26 ( $\text{CH}_3$ ) 31,87 (C6) 40,65 (C5) 42,09 (C4) 128,15 (C2) 149,19 (C3) 159,12 (C1) 167,58 (C=O) 168,52 (C=O) 168,69 (C=O)	3400 (NH, bl) 2987 2698 1636 (C=O, bl) 1466 1394 1181 1133 1068 1021 929	<b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5</math></b> C, 53,73; H, 6,01; N, 10,44  <b>Determinada</b> C, 53,94; H, 6,11; N, 10,27	<b>Calculado</b> $M^+ = 268,1059$  <b>Determinado</b> $M^+ = 268,1052$
 <p><b>277</b></p>	22 h 92%	Óleo amarelo-claro	1,02 (6H, s, 5- $\text{CH}_3$ ) 1,28 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,17 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,34 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,39 (2H, s, 4- $\text{CH}_2$ ) 2,49 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ) 8,04 (1H, sl, $\text{NH}$ , troca com $\text{D}_2\text{O}$ )	18,20 (C5- $\text{CH}_3$ ) 19,64 (C5- $\text{CH}_3$ ) 22,31 ( $\text{CH}_3$ ) 27,62 ( $\text{CH}_3$ ) 28,06 ( $\text{CH}_3$ ) 32,00 (C6) 40,45 (C5) 41,55 (C4) 128,61 (C2) 148,98 (C3) 158,98 (C1) 167,50 (C=O) 168,51 (C=O) 168,62 (C=O)	3412(NH, bl) 2986 2696 1631 (br, C=O) 1466 1390 1179 1130 1069 1026 931	<b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5</math></b> C, 56,75; H, 6,80; N, 9,45  <b>Determinada</b> C, 56,81; H, 6,79; N, 9,56	<b>Calculado</b> $M^+ = 296,1372$  <b>Determinado</b> $M^+ = 296,1360$

Tabela II.20 (cont.) – Dados físicos e espectroscópicos das 3-(*N*-acetil)-2-(*O*-acetilóxi)-ciclo-alkil-2-en-1-(*O*-acetil)-óximas **276-278**

Estrutura	Tempo reação $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado	EMAR
 <p><b>278</b></p>	42 h 98%	Óleo amarelo-claro	2,12 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,16 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 2,29 (3H, s, $\text{CH}_3$ ) 3,10 (2H, quint., $J=6,4$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 3,52 (2H, quint., $J=6,5$ Hz, $\text{CH}_2$ ) 8,90 (1H, sl, $\text{NH}$ )	18,22 (C5) 19,84 ( $\text{CH}_3$ ) 23,48 ( $\text{CH}_3$ ) 25,57 ( $\text{CH}_3$ ) 29,13 (C4) 140,27 (C2) 158,33 (C3) 161,30 (C1) 169,25 (C=O) 169,99 (C=O) 170,45 (C=O)	3231(NH, bl) 2985 1754(C=O) 1721(C=O) 1686(C=O) 1524 1497 1396 1242 1184 1112 1040 1019 977 904 861 714	<b>Calculado para</b> <b><math>\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5</math></b> C, 51,97; H, 5,55; N, 11,02  <b>Determinada</b> C, 52,07; H, 5,61; N, 11,11	<b>Calculado</b> $M^+ = 254,0903$  <b>Determinado</b> $M^+ = 254,0998$

### II.2.2.1. Hidrólise básica de produtos de rearranjo sigmatrópico-[3,3]

Para obter compostos carbocíclicos 1,3-diamino-2-hidróxi, o composto de rearranjo **273** foi sujeito a hidrólise (**Esquema II.29**). A obtenção de grupos funcionais hidroxilo e amina livres é útil do ponto de vista sintético para posteriores transformações.



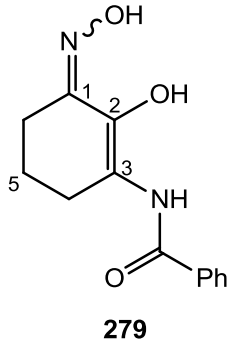
**Esquema II.29** – Hidrólise básica do produto de rearranjo [3,3]-sigmatrópico **273**.

Na **Tabela II.21** são apresentados os dados físicos e espectroscópicos do composto **279**.

No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN deste composto são observados 2 sinais, ambos singletos largos, para um total de 3 prótons que, na presença de  $\text{D}_2\text{O}$ , desaparecem do espectro; estes sinais aparecem a desvios químicos de 5,93 ppm e 8,12 ppm, correspondendo neste último caso ao próton da amida na posição C3 do anel. A banda de absorção larga a  $3254\text{ cm}^{-1}$  no espectro de infravermelho é indicativa da presença dos grupos N-H e O-H no composto **279**.<sup>175</sup>

A presença da amida é confirmada pelo espectro de I.V., no qual está presente uma banda de absorção para carbonilo a  $1632\text{ cm}^{-1}$ . Para além da banda C=O da amida, não são observadas mais bandas na região típica dos grupos carbonilo, o que indica a hidrólise dos grupos protectores benzoílo das posições 1 e 2 do anel. A corroborar esta observação, apenas são contabilizados no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN sinais para 5 prótons aromáticos, a desvios químicos entre 7,19-7,39 ppm.

**Tabela II.21** – Dados físicos e espectroscópicos de *N*-(2-hidróxi-3-hidróximino-ciclohex-1-enil)-benzamida (**279**).

Estrutura	Tempo reacção $\eta\%$	Estado físico	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) J (Hz)	$^{13}\text{C-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	IV (KBr / filme) $\nu_{\text{max.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Análise Elementar Determinado Calculado
 <p><b>279</b></p>	44 h 72%	sólido incolor 182-185 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano)	1,18 (2H,quint, $J=6,2$ Hz, 5- $\text{CH}_2$ ) 2,17 (2H,t, $J=6,2$ Hz, 4- $\text{CH}_2$ ) 2,42 (2H,t, $J=6,1$ Hz, 6- $\text{CH}_2$ ) 5,93 (2H, sl, $\text{OH}$ troca com $\text{D}_2\text{O}$ ) 7,19-7,39 (5H, m, $\text{ArH}$ ) 8,12 (1H, sl, $\text{NH}$ troca com $\text{D}_2\text{O}$ )	21,43 (C5) 31,12 (C4) 31,75 (C6) 115,57 (C3) 123,81 (2C, C-Ar) 127,40 (2C, C-Ar) 127,99 (C-Ar) 131,16 (C-Ar) 132,4 (C2) 159,83 (C=O) 163,21 (C1)	3254 (l) 2937 1632 (C=O) 1599 1558 1442 1367 1337 1255 1203 1133 1001 911 732 644	<p><b>Calculado para <math>\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3</math></b> C, 65,68; H, 6,61; N, 10,21</p> <p><b>Determinada</b> C, 65,51; H, 6,82; N, 10,13</p>

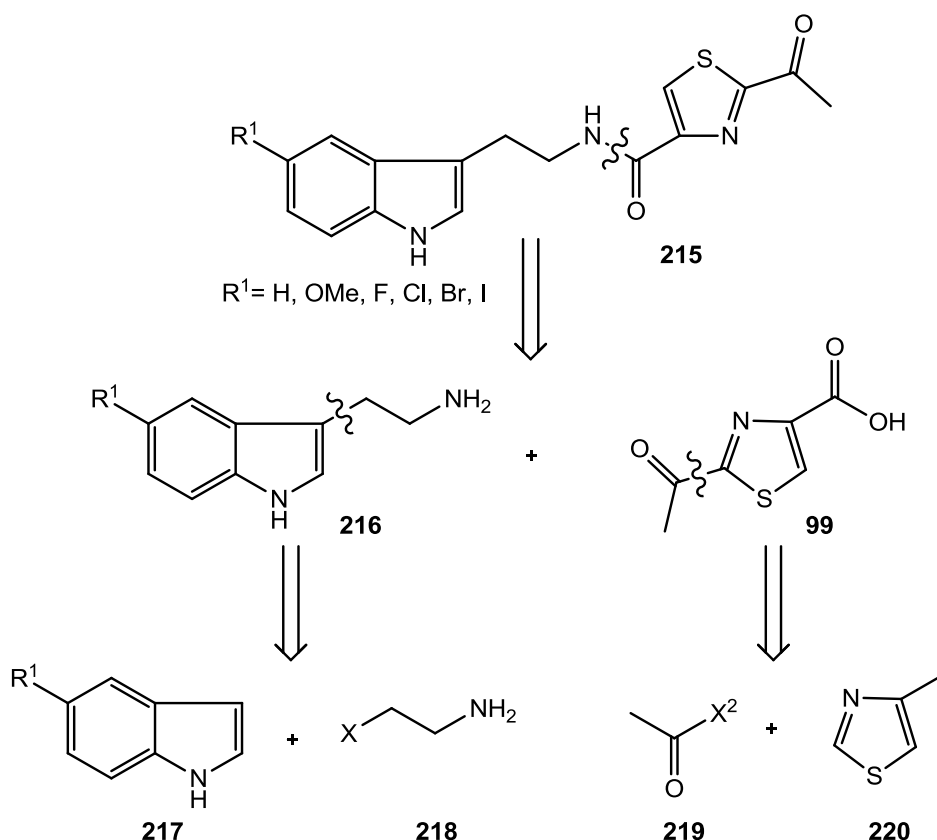
Como conclusões deste sub-capítulo podem destacar-se:

- A reacção das 1,3-dióximas cíclicas **258-260** com electrófilos como os cloretos de acilo permite obter com bons rendimentos (71-90%) os produtos **261-266**. Estes compostos apresentam dessimetrização funcional possuindo assim as funcionalidades necessárias para que posteriormente ocorra rearranjo.
- A reacção das 1,3-dióximas cíclicas **258-260** com electrófilos mais reactivos, como os cloretos de tosilo e fosforilo, não origina produtos 1,3-disubstituídos como no caso dos cloretos de acilo mas sim os produtos rearranjados **267-272** com rendimentos entre 60% e 98%. Nestes produtos a funcionalidade óxima é mantida e há introdução de um átomo de cloro na posição 2 do anel, o que conduz à formação de uma amina primária na posição 3 do anel.
- O rearranjo sigmatrópico-[3,3] dos compostos **261-266** origina, com bons rendimentos (60-98%), compostos heterocíclicos 1,2,3-trisubstituídos **273-278**. A hidrólise de **273** origina, com bom rendimento, o composto 1,3-diaza-2-hidróxi **279**.

## II.3. Conclusões

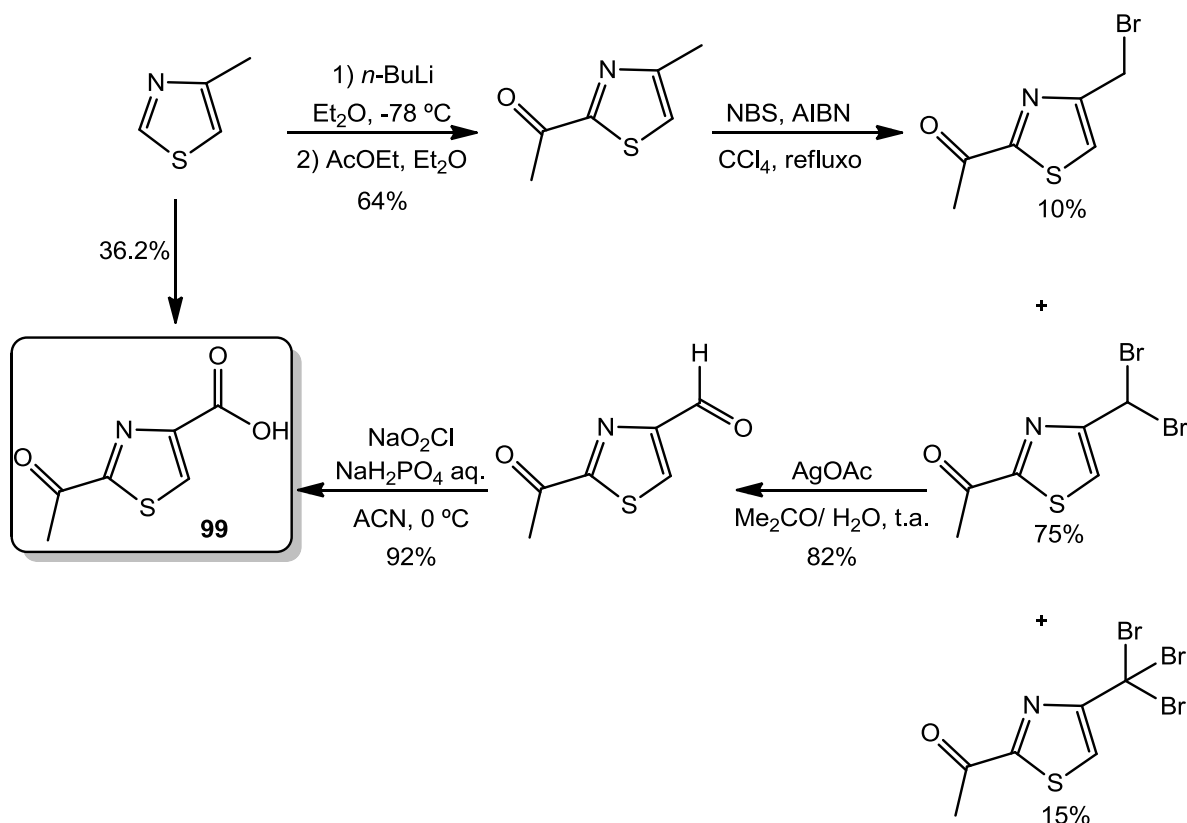
Após a discussão dos resultados obtidos apresentam-se agora as principais conclusões do trabalho desenvolvido.

Na primeira parte deste trabalho foi descrita a primeira síntese reportada na literatura<sup>88</sup> do produto natural com propriedades algicidas, a bacilamida, e dos seus derivados sintéticos funcionalizados na posição 5 do anel de indole que compõe estes compostos. A retrosíntese por desconexão permitiu obter 2 fragmentos: um deles uma triptamina (**216**), comercialmente disponível ou obtida através do respectivo indole por construção da cadeia lateral, e o outro o ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico (**99**), um co-factor enzimático natural. Este fragmento, por sua vez, foi desconectado até ser obtido o 4-metil-tiazole (**220**), um composto obtido comercialmente.



**Esquema II.30** – Retrossíntese das bacilamidas e fragmentos de desconexão.

A síntese do ácido carboxílico **99** foi feita em 4 passos sintéticos partindo do 4-metil-tiazole; o rendimento global da síntese deste fragmento foi de 36%.



**Esquema II.31** – Síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico.

Com a excepção da triptamina e da 5-metóxi-triptamina, foi necessário preparar as triptaminas halogenadas na posição 5 do anel indólico para a síntese das bacilamidas desejadas. A estratégia sintética, fornecida pela desconexão, foi a construção da cadeia lateral dos 5-halogeno-indoles respectivos, tendo como intermediários oxo-acetamidas. A síntese das triptaminas desejadas foi conseguida com um rendimento global entre 41% e 64%.

Verificou-se que o acoplamento do ácido carboxílico **99** com as diferentes triptaminas para formação das bacilamidas requeria a activação do ácido. A reactividade está dependente do grupo activador, obtendo-se as bacilamidas com melhores rendimentos quando se utilizaram cloretos acilo em vez de cloroformiatos de acilo.

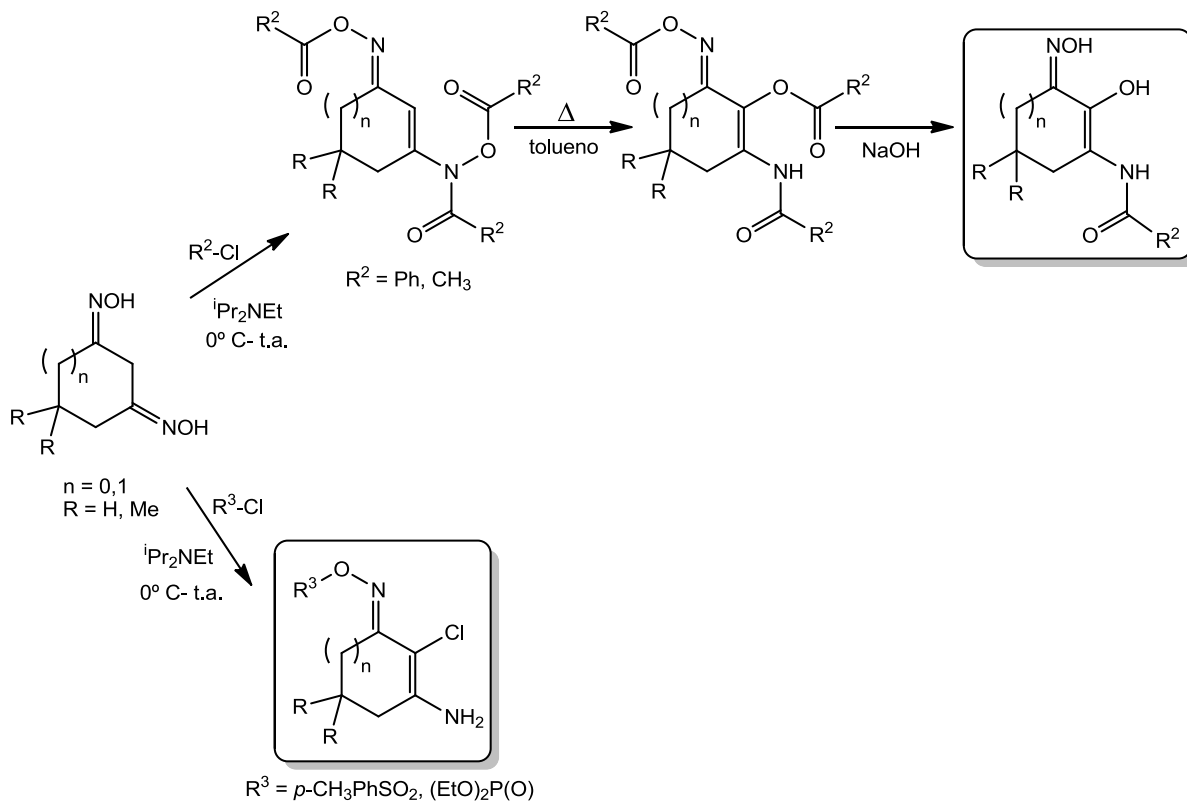
Constatou-se que ao serem sintetizadas as bacilamidas eram obtidos também produtos laterais de reacção, resultantes do ataque nucleófilo da amina primária das triptaminas ao carbonilo do grupo activador. Este facto limita os rendimentos dos produtos desejados, obtendo-se as bacilamidas com rendimentos entre 40% e 80%.

As bacilamidas sintetizadas foram utilizadas em ensaios biológicos, demonstrando actividade e especificidade para diferentes tipos de cianobactérias e microalgas.<sup>187,188</sup>

Foi também obtida, na sua forma racémica, o produto natural bacilamida B. A sua síntese foi realizada com bom rendimento (83%), por redução do carbonilo cetónico do anel de tiazole da bacilamida. A análise dos dados espectroscópicos do produto obtido permitiram concluir, quando comparadas com os dados da literatura,<sup>89</sup> que se tratava deste produto natural, na sua forma racémica.

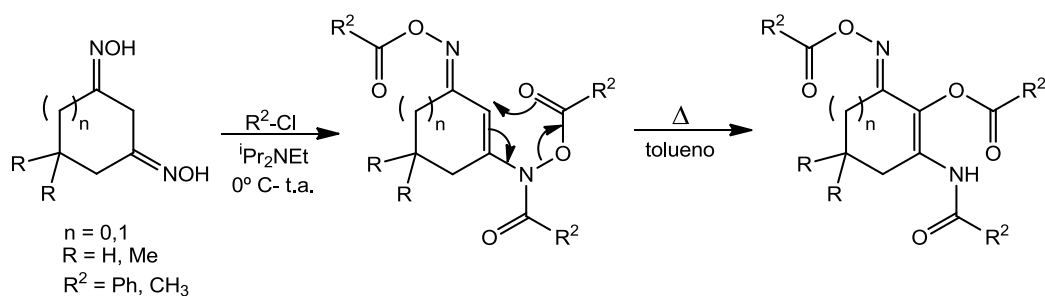


Na segunda parte deste trabalho foram descritos métodos de preparação de compostos 1,2,3-trissubstituídos por rearranjo sigmatrópico-[3,3]. A síntese destes envolveu a reacção de 1,3-dióximas cíclicas com electrófilos, tendo em vista a preparação de compostos trissubstituídos. Diferentes resultados foram obtidos com diferentes electrófilos, à semelhança do que previamente tinha sido descrito para as hidroxilaminas de 1,3-dicetonas cíclicas por Reis.<sup>156</sup>



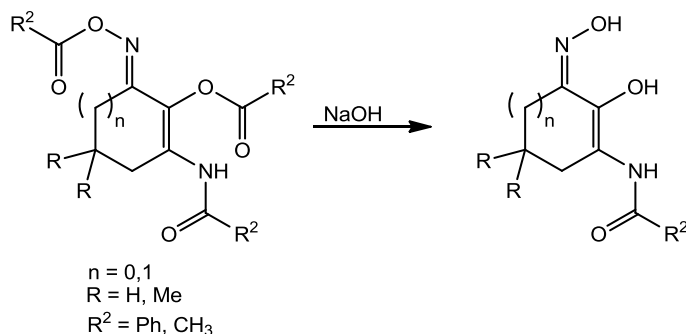
**Esquema II.32** – Esquema reaccional de rearranjos [3,3]-sigmatrópicos em dióximas-1,3 cíclicas.

Verificou-se que a reacção dos cloretos de acilo com as 1,3-dióximas cíclicas simétricas originam compostos trissubstituídos que apresentam uma dessimetização funcional, nos quais um dos grupos óxima se mantém mas em que outro grupo óxima é convertido numa *N*-acil-enehidroxilamina. Estes compostos, ao serem aquecidos em tolueno, originaram por rearranjo sigmatrópico-[3,3] os compostos cíclicos 1,3-diaza-2-oxi, com rendimentos de 60% a 98%.



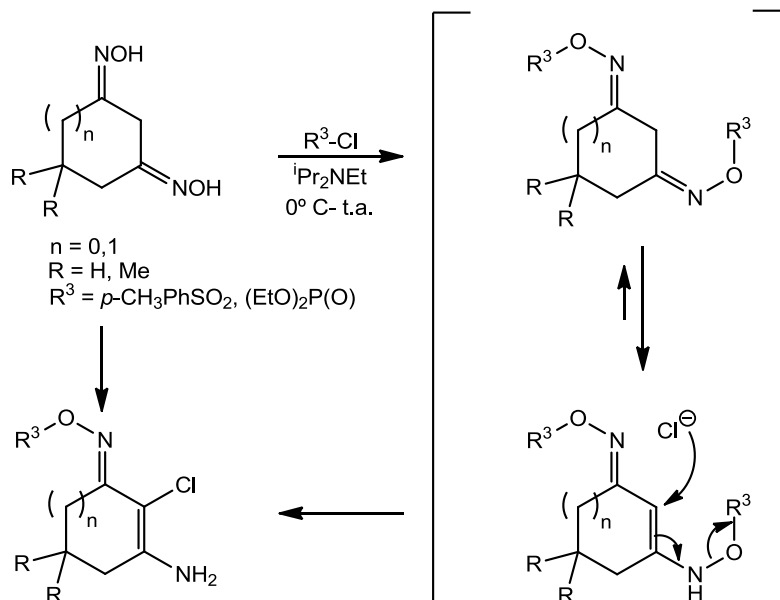
**Esquema II.33** – Rearranjo de produtos 1,2,3-trissubstituídos por rearranjo [3,3]-sigmatrópico.

Os compostos de rearranjo sigmatrópico-[3,3], quando colocados em meio básico, hidrolisaram e forneceram com bons rendimentos (83%) compostos nos quais 2 grupos hidroxilo estão livres. Estes compostos podem ser úteis como precursores sintéticos para a síntese de produtos naturais com actividade biológica, como é o caso dos aminoácidos micosporínicos.<sup>84,159-163</sup>



**Esquema II.34** – Hidrólise básica dos produtos de rearranjo [3,3]-sigmatrópico.

Ao reagir as 1,3-dióximas cíclicas com electrófilos mais fortes como os cloretos de tosilo e de dietil-fosforilo em solventes de maior constante dieléctrica tal como o THF, verificou-se que não se obtinham produtos trissubstituídos semelhantes aos acima descritos para os cloretos de acilo e que se obtinha directamente sem aquecimento compostos 1,2,3-trissubstituídos. Nestes casos, verificou-se pela análise espectroscópica, e em particular pela espectroscopia de raios-X, a introdução de um átomo de cloro na posição 2 do anel. Concluiu-se que o mecanismo pelo qual estas reacções ocorrem é o que se apresenta de seguida, no qual se o cloro é introduzido e origina uma amina primária na posição 3 por quebra da ligação N-O, tal como se verificou ser o caso destes compostos.



**Esquema II.35** – Rearranjos [3,3]-sigmatrópicos em dióximas-1,3 cíclicas com electrófilos mais fortes.

Este método foi assim eficaz para a obtenção de compostos 1,2,3-trissubstituídos cíclicos,

mas com funcionalização distinta à obtida no caso dos cloretos de acilo, oferecendo assim diferentes potencialidades de aplicação sintética.

### **III. Capítulo**

## **Parte Experimental**

### III.1.1. Preâmbulo

Para a realização experimental deste trabalho foi necessário recorrer a alguns procedimentos de carácter geral e equipamentos específicos. Os procedimentos e características técnicas dos equipamentos são descritos:

- Os **espectros de Infravermelho** (IV) foram traçados num espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 1000 FT-IR. Na descrição dos espectros os dados são apresentados pela seguinte ordem:
  - ✓ Suporte de amostra utilizado:
    - KBr (em pastilha de brometo de potássio para produtos sólidos);
    - NaCl (em células de cloreto de sódio para produtos líquidos e óleos).
  - ✓ Frequência do máximo de uma banda de absorção ( $\nu_{\max}$  em  $\text{cm}^{-1}$ );
  - ✓ Atribuição a um grupo funcional na molécula (quando possível).
- Os **espectros de ressonância magnética nuclear** (RMN) foram traçados num espectrómetro Bruker 400 (400 MHz). Utilizou-se o sinal característico de cada solvente deuterado como padrão interno. Na descrição dos espectros os dados são apresentados pela seguinte ordem:
  - ✓ Solvente deuterado utilizado;
  - ✓ Desvio químico de cada sinal ( $\delta$ , ppm);
  - ✓ Intensidade relativa do sinal (nH, nº de prótons);
  - ✓ Multiplicidade do sinal (consultar lista de abreviaturas);
  - ✓ Constante de acoplamento sempre que se possa calcular (J, em Hertz);
  - ✓ Atribuição na molécula (sempre que possível).
- Os **pontos de fusão** (p.f.) foram medidos num aparelho de placa aquecida Kofler, modelo Reichert Thermovar e não foram corrigidos.
- Os **espectros de massa de alta resolução** (E.M.A.R.) foram obtidos na Unidade de Espectrometria de Massas da Universidade de Santiago de Compostela (Micromass; modelo: Autospec). Na descrição dos espectros os dados são apresentados pela seguinte ordem:
  - ✓  $[m/z$  (alta resolução)] razão massa/carga do ião molecular;
  - ✓ Fórmula molecular e massa exacta teórica do ião molecular correspondente.
- Os **espectros de massa de baixa resolução** foram obtidos no Laboratório de Espectrometria de Massa da Faculdade de Ciências e Tecnologia – Universidade Nova de Lisboa (GC-TOF Micromass; modelo: GTC). Na descrição dos espectros os dados são apresentados pela seguinte ordem:

- ✓ Método ionização;
- ✓ Razão massa/carga ( $m/z$ );
- ✓ Atribuição do íão ou fragmento molecular (quando possível);
- ✓ Intensidade do pico relativa à do pico base (%).

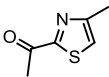
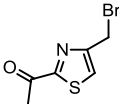
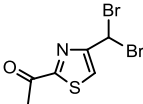
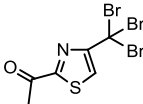
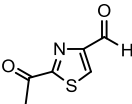
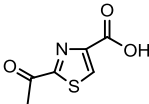
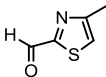
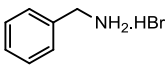

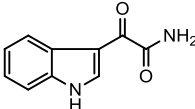
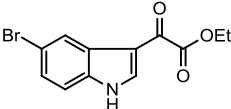
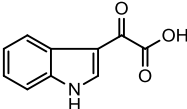
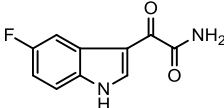
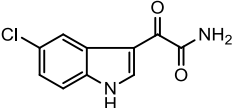
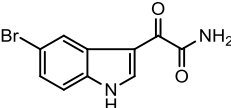
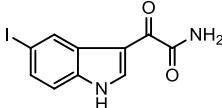
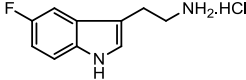
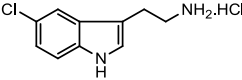
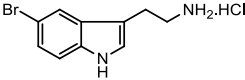
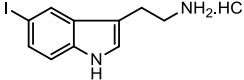
(Nota:  $M$  representa a massa molecular do produto inicial a ser analisado).

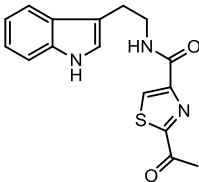
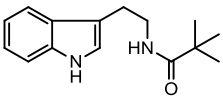
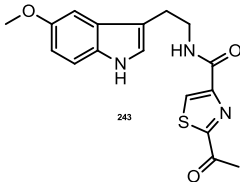
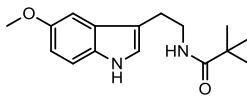
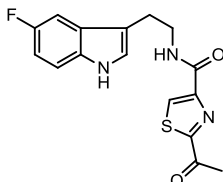
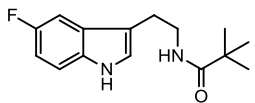
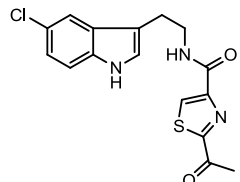
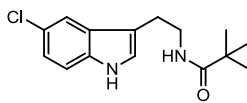
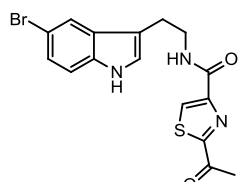
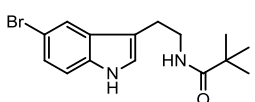
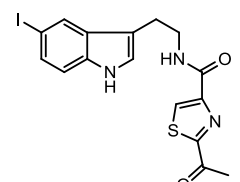
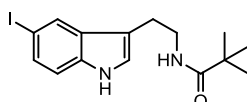
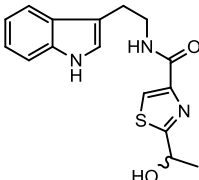
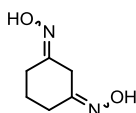
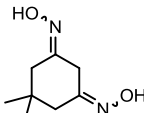


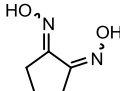
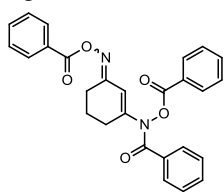
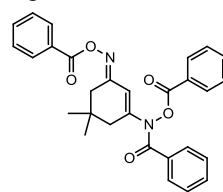
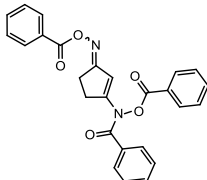
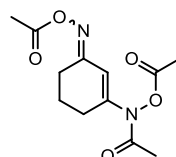
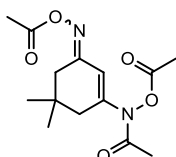
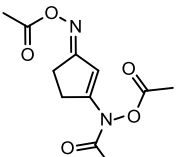
- As **microanálises** foram realizadas num Thermo finnigan-CE Instruments Modelo: Flash EA 1112 CHNS, no Laboratório de Microanálises do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa. Na descrição dos espectros os dados são apresentados pela seguinte ordem:
  - ✓ Percentagem determinada dos elementos no composto em análise;
  - ✓ Fórmula molecular e percentagem teórica dos vários elementos.

Os **reagentes** adquiridos comercialmente não foram purificados salvo indicação em contrário. Os **solventes**, quando necessário, foram secos e/ou purificados por processos descritos na literatura.<sup>189</sup> As **cromatografias em camada fina** (c.c.f.) foram realizadas em placas de sílica Merck Kieselgel GF 254 com 0,2 mm de espessura. As **cromatografias em camada fina** (c.c.f.) foram realizadas em placas de sílica Merck Kieselgel GF 254 com 0,2 mm de espessura. As **cromatografias em camada preparativa** (c.c.p.) foram realizadas em placas de sílica Merck Kieselgel GF 254 com espessura de 0,5 mm ou 1 mm. As cromatografias em camada foram reveladas com luz ultravioleta (UV) a 254 nm e/ou 366 nm ou recorrendo a pulverização com o revelador indicado a cada situação. As **cromatografias em coluna** de sílica (c.c.) foram realizadas utilizando sílica Kieselgel 60 (Merck), de granulometria 230 – 400 “mesh” como fase estacionária. O eluente utilizado em cada cromatografia é referido na reacção, mencionando-se a proporção volumétrica dos vários solventes (no caso de eluentes mistos).

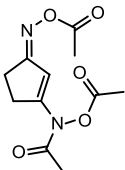
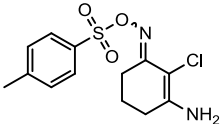
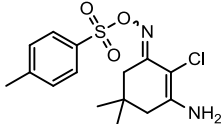
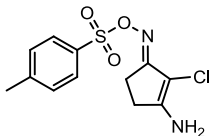
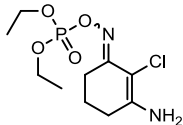
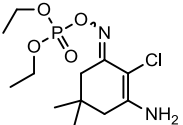
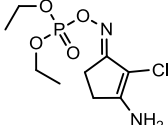
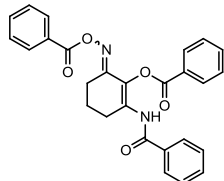
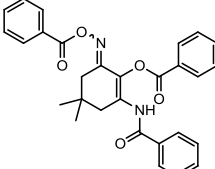
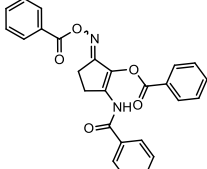
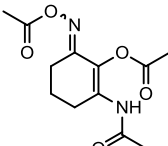
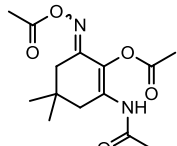
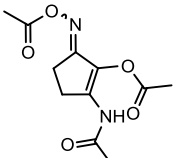
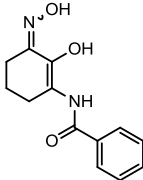
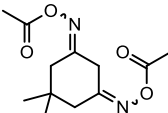
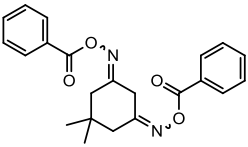
### III.1.2. Índice Gráfico de Compostos

No índice gráfico de compostos que se apresenta em seguida estão representados todos os compostos sintetizados, isolados e caracterizados.

<b>221</b> Pág. 120	<b>226</b> Pág. 121	<b>222</b> Pág. 121	<b>227</b> Pág. 121
			
<b>223</b> Pág. 122	<b>99</b> Pág. 122	<b>280</b> Pág. 123	<b>281</b> Pág. 124
			
<b>282</b> Pág. 124	<b>283</b> Pág. 125	<b>284</b> Pág. 125	<b>285</b> Pág. 126
			
<b>232</b> Pág. 127	<b>233</b> Pág. 128	<b>234</b> Pág. 129	<b>235</b> Pág. 129
			
<b>236</b> Pág. 130	<b>237</b> Pág. 131	<b>238</b> Pág. 132	<b>239</b> Pág. 133
			

<b>68</b>	<b>241</b>	<b>243</b>	<b>244</b>
Pág. 134	Pág. 134	Pág. 135	Pág. 135
			
<b>245</b>	<b>249</b>	<b>246</b>	<b>250</b>
Pág. 136	Pág. 137	Pág. 138	Pág. 138
			
<b>247</b>	<b>251</b>	<b>248</b>	<b>252</b>
Pág. 139	Pág. 140	Pág. 141	Pág. 141
			
<b>69</b>	<b>258</b>	<b>259</b>	<b>287</b>
Pág. 142	Pág. 143	Pág. 143	Pág. 144
			
<b>288</b>	<b>289</b>	<b>261</b>	<b>262</b>
Pág. 145	Pág. 145	Pág. 146	Pág. 147
			
<b>263</b>	<b>264</b>	<b>265</b>	<b>266a</b>
Pág. 147	Pág. 148	Pág. 149	Pág. 150
			



<b>266b</b>	<b>267</b>	<b>268</b>	<b>269</b>
Pág. 150	Pág. 151	Pág. 152	Pág. 152
			
<b>270</b>	<b>271</b>	<b>272</b>	<b>273</b>
Pág. 153	Pág. 154	Pág. 155	Pág. 156
			
<b>274</b>	<b>275</b>	<b>276</b>	<b>277</b>
Pág. 156	Pág. 157	Pág. 158	Pág. 158
			
<b>278</b>	<b>279</b>	<b>287</b>	<b>288</b>
Pág. 159	Pág. 159	Pág. 160	Pág. 161
			

## III.2. SÍNTESE DE ALGICIDAS

### III.2.1. Compostos derivados do tiazole

#### III.2.1.1. Síntese de 2-acetil-4-metil-tiazole (5)<sup>170</sup>

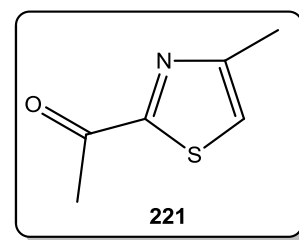
A uma solução de *n*BuLi (46 mL; 73,6 mmol; 1,2 equiv.) em éter etílico seco (100 mL), a -78 °C e em atmosfera inerte adicionou-se uma solução de 4-metil-tiazole (**220**) (6,1 g; 61,5 mmol) em éter etílico seco (100 mL), gota-a-gota. A mistura reaccional foi mantida a essa temperatura durante uma hora, ao fim da qual se adicionou, gota-a-gota, uma solução de acetato de etilo seco (30 mL; 0,306 mmol; 5 equiv.) em éter etílico seco (100 mL), deixando de seguida atingir lentamente a temperatura ambiente.

Adicionou-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) e a solução foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada, concentrando-se de seguida. O produto, **2-acetil-4-metil-tiazole (221)**, foi então obtido por coluna cromatográfica (sílica, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99:1), na forma de um sólido alaranjado, com um rendimento de 64% (5,71 g; 39,4 mmol).

p. f.: 34 °C (*n*-hexano) [lit.:<sup>172,179</sup> 35 °C (*n*-hexano)].

I.V. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NaCl) : 2959, 2933, 2826, 2361, 1690, 1506, 1434 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>: 2,53 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,70 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C=O), 7,24 (1H, s, ArH) ppm.



#### III.2.1.2. Síntese de 2-acetil-4-bromometil-tiazole (226), 2-acetil-4,4-dibromometil-tiazole (222) e 2-acetil-4,4,4-tribromometil-tiazole (227)

A uma mistura de 2-acetil-4-metil-tiazole (**221**) (25 mg; 0,18 mmol), NBS (97,7 mg; 0,55 mmol; 3 equiv.) e AIBN (1,5 mg; 0,01 mmol; 0,06 equiv.) em CCl<sub>4</sub> destilado (1 mL) foi colocada a refluxo durante 5 horas, em atmosfera inerte e agitação. A mistura reaccional, após atingir a temperatura ambiente, foi filtrada para remover a succinimida formada e o filtrado foi diluído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa NaHCO<sub>3</sub> a 25% (2 x 20 mL), seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. Concentrou-se e o crude obtido foi sujeito a coluna cromatográfica (sílica; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo, 9:1), obtendo-se, por ordem crescente de polaridade, os compostos mono-, di- e tribromados:

**2-acetil-4-bromometil-tiazole (226):**

**Rendimento:** 10 % (1,2 mg; 5,45  $\mu\text{mol}$ ); sólido amarelado;

**p.f.:** 59-60 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$ , 1:4).

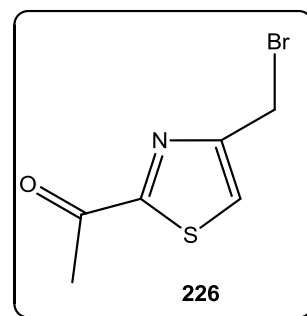
**IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , NaCl)** : 1689, 1450, 1359, 1276, 1217, 1057  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,71 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4,62 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 7,64 (1H, s, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 26,01 ( $\text{CH}_3$ ), 26,22 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 124,95 (C5), 154,38 ( $\text{C}-\text{CH}_2\text{Br}$ ), 167,28 ( $\text{C}-\text{COCH}_3$ ), 191,39 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_6\text{NOSBr}$ : C, 32,74; H, 2,75; N, 6,36; S, 14,57.

Determinado: C, 32,84; H, 2,57; N, 6,57; S, 14,66.



**2-acetil-4,4-dibromometil-tiazole (222):**

**Rendimento:** 75 % (40,8 mg; 0,14 mmol); sólido alaranjado;

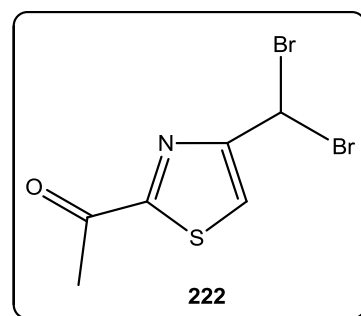
**p.f.:** 66-68,5 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$ , 1:4).

**IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , NaCl)** : 1698, 1501, 1423, 1294, 1182  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,72 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 6,80 (1H, s,  $\text{CHBr}_2$ ), 7,92 (1H, s, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 25,89 ( $\text{CH}_3$ ), 32,39 ( $\text{CHBr}_2$ ), 124,82 (C5), 156,68 ( $\text{C}-\text{CHBr}_2$ ), 167,02 ( $\text{C}-\text{COCH}_3$ ), 191,24 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NOSBr}_2$ : C, 24,10; H, 1,69; N, 4,68; S, 10,72. Determinado: C, 24,30; H, 1,56; N, 4,76; S, 10,90.



**2-acetil-4,4,4-tribromometil-tiazole (227):**

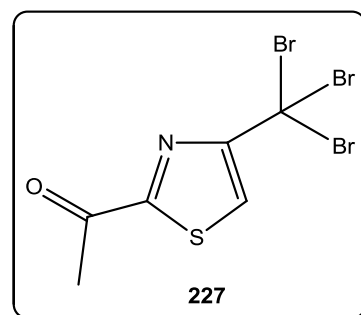
**Rendimento:** 15 % (2,1 mg; 5,56  $\mu\text{mol}$ ); óleo alaranjado.

**IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , NaCl)** : 3117, 1693, 1446, 1360, 1267, 1143  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,77 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 8,13 (1H, s, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 25,13 ( $\text{C}-\text{Br}_3$ ), 25,90 ( $\text{CH}_3$ ), 123,61 (C5), 159,75 ( $\text{C}-\text{CBr}_3$ ), 167,00 ( $\text{C}-\text{COCH}_3$ ), 191,43 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NOSBr}_3$ : C, 19,07; H, 1,07; N, 3,71; S, 8,41. Determinado: C, 19,28; H, 0,76; N, 3,58; S, 8,47.



### III.2.1.3. Síntese de 2-acetil-4-formil-tiazole (223)

A uma solução de 2-acetil-4,4-dibromometil-tiazole (**222**) (4,49 g; 15 mmol) em acetona:água 2:1 (30 mL), à temperatura ambiente e ao abrigo da luz, em atmosfera de azoto, adicionou-se acetato de prata (5,71 g; 34 mmol). Ao fim de 30 horas, a mistura reaccional foi filtrada por celite, fazendo lavagens com acetona e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O filtrado foi concentrado e o crude obtido foi purificado por coluna cromatográfica (sílica,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo, 7:3), fornecendo o **2-acetil-4-formil-tiazole (223)** como um sólido amarelo, com um rendimento de 82% (1,91 g; 12,3 mmol).

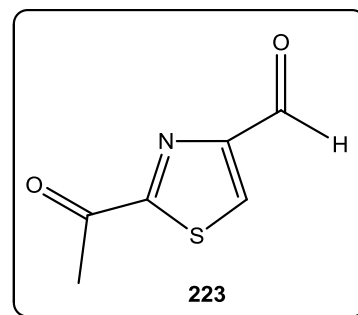
p. f.: 57-59 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*n*-hexano, 3:1).

IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , NaCl) : 3119, 2874, 1699, 1687, 1466, 1450, 1360  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 2,77 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 8,45 (1H, s, ArH), 10,11 (1H, s, CHO) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 25,97 ( $\text{CH}_3$ ), 132,21 (C5), 155,89 (C-CHO), 167,96 (C-COCH<sub>3</sub>), 184,64 (CHO), 191,33 (C=O) ppm.

Anal. Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$ : C, 46,44; H, 3,25; N, 9,03; S, 20,66. Determinado: C, 46,34; H, 3,06; N, 9,25; S, 20,68.



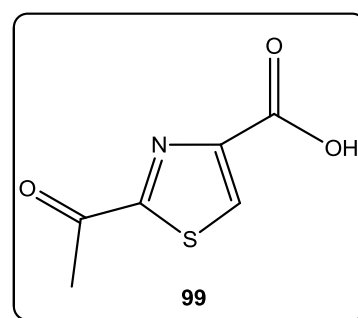
### III.2.1.4. Síntese do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico (99)

A uma solução de 2-acetil-4-formiltiazole (**223**) (0,48 g; 3,09 mmol) em acetonitrilo (5 mL), ao abrigo da luz, atmosfera inerte e banho-de-gelo, adicionou-se solução-tampão  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (1,6 g/20 mL; 1 mL) e gota-a-gota, uma solução 50%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0,185 mL). Ao fim de 5 minutos foi adicionada à mistura reaccional uma solução de  $\text{NaO}_2\text{Cl}$  (0,355 g) em água destilada (5 mL). Deixou-se reagir durante 15 minutos a 0° C e lentamente deixou-se atingir a temperatura ambiente. Após se ter verificado consumo total do material de partida, adicionado  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  anidro (30,9 mg; 0,247 mmol) e deixou-se em reagir durante 5 minutos. O solvente foi então evaporado e o sólido branco amarelecido foi levado à linha de vácuo. Sublimação do crude permite obter o ácido como um sólido branco cristalino, com um rendimento de 92% (0,485 g; 2,83 mmol).

p.f.: 193-195 °C (lit.:<sup>179</sup> 193-195 °C).

IV (KBr) : 3436, 1686, 1639, 1560, 1415, 1355, 1298  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 2,64 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7,58 (1H, s,  $\text{CO}_2\text{H}$  troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,31 (1H, s, ArH) ppm.



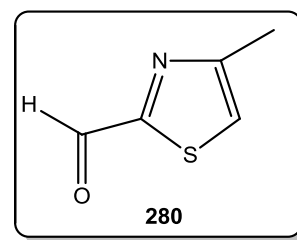
### III.2.1.5. Síntese de 2-formil-4-metil-tiazole (280)<sup>190</sup>

A uma solução de *n*BuLi (37 mL; 1,35M em hexano; 50 mmol; 1 equiv.) em éter etílico seco (50 mL), a -78 °C e em atmosfera inerte adicionou-se, durante 30 minutos, uma solução de 4-metil-tiazole **220** (5g; 4,59 mL; 50 mmol) em éter etílico seco (12,5 mL), gota-a-gota. A mistura reaccional foi mantida a essa temperatura durante 1 hora e 30 minutos, ao fim das quais se adicionou de uma só vez uma solução de DMF (5,3 g; 5,62 mL; 75 mmol; 1,5 equiv.) em éter etílico seco (12 mL), deixando de seguida atingir lentamente a temperatura ambiente. Ao fim de 12 horas foi feito o “quench” da reacção por adição de gelo (excesso) e de solução aquosa 4M HCl (36 mL). A mistura reaccional foi então diluída em éter etílico (50 mL) e a fase orgânica lavada com solução aquosa 4M HCl (2x 25 mL). A fase aquosa foi então acertada a pH 7.5 por adição de NaHCO<sub>3</sub> sólido e lavada seguidamente com éter (2x 25 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob MgSO<sub>4</sub> anidro e filtradas. Concentrou-se à temperatura ambiente até ser obtido um óleo amarelo viscoso, que se levou à linha de vácuo. O produto, **2-formil-4-metil-tiazole (280)**, foi então obtido por coluna cromatográfica (sílica, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), na forma de um óleo amarelo escuro, com um rendimento de 88% (5,64 g; 44,35 mmol).

**I.V. (NaCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)** : 2927, 2360, 1687, 1505, 1442, 1299, 1233, 1068, 867, 741, 653 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$ : 2,57 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7,34 (1H, s, ArH), 9,96 (1H, s, CHO).

**EM-IE** m/z: 127 (M<sup>+</sup>, 100%), 99 (28%), 71.99 (26%), 70.98 (76%).



### III.2.1.6. Reacção de 2-acetil-4,4,4-tribromometil-tiazole (227) com triptamina (240)

A uma solução de 2-acetil-4-tribromometil-tiazole (**227**) (37,8 mg; 0,1 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL) adicionou-se gota-a-gota à temperatura ambiente, sob atmosfera de árgon e ao abrigo da luz, uma solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,8 mL) de triptamina (17,7 mg; 0,11 mmol; 1,1 equiv.). Acompanhou-se por t.l.c. (sílica) durante 120 horas, não se verificando consumo dos materiais de partida.

### III.2.1.7. Reacção de 2-acetil-4,4,4-tribromometil-tiazole (227) com benzilamina: síntese de hidrobrometo de benzilamina (281)

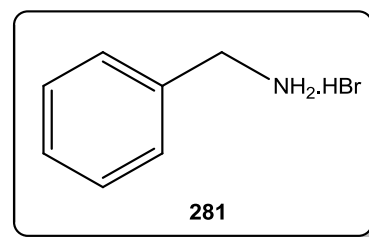
A uma solução em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) de 2-acetil-4-tribromometil-tiazole (**6**) (37,8 mg; 0,1 mmol) adicionou-se gota-a-gota à temperatura ambiente, sob atmosfera de árgon e ao abrigo da luz, benzilamina (12  $\mu$ L; 0,11 mmol; 1,1 equiv.). A evolução da mistura reaccional foi acompanhada por t.l.c. (sílica, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo, 1:1), tendo-se verificado que ao fim de 1 hora todo o material de partida tinha sido consumido e que um sólido branco tinha precipitado do meio reaccional. A mistura

reaccional foi então filtrada e o sólido branco obtido lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seco em linha de vácuo, obtendo-se **281** com um rendimento de 99% (16 mg; 0,109 mmol). O filtrado foi evaporado à secura, seco em linha de vácuo e submetido a p.t.l.c. (sílica;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo, 1:1), verificando-se que por preparativa não foi possível separar nem identificar os compostos.

**p.f.** : 206 °C (EtOH) [lit.:<sup>191</sup> 206 °C (EtOH)].

**IV (KBr)** : 3013, 2675, 2560, 2340, 2014, 1589, 1541, 1498, 1474, 1465, 1455, 1400, 1381, 1215, 1102, 1056, 1031, 961, 918, 874, 789, 746, 694, 618  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$** : 2,49 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7,37-7,47 (5H, m,  $\text{ArH}$ ), 8,02 (3H, sl,  $\text{NH}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.



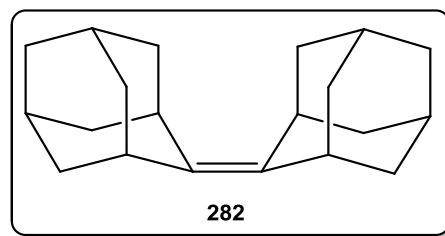
### III.2.1.8. Bromação de 2-acetil-4-metil-tiazole (**221**) com triflato de (adamantilideno-adamantanona)-bromónio

Ao abrigo da luz adicionou-se, a uma solução de 2-acetil-4-metil-tiazole (**221**) (25 mg; 0,18 mmol) em  $\text{CCl}_4$  seco (2 mL), sob atmosfera de árgon e agitação, uma solução do triflato de (adamantilideno-adamantanona)-bromónio (88,1 mg; 0,18 mmol; 1 eq.) em  $\text{CCl}_4$  seco (1 mL) gota-a-gota, à temperatura ambiente. Ao fim de 2 horas parou-se a reacção, removendo-se o sobrenadante e lavando o precipitado branco obtido com  $\text{CCl}_4$  seco (2 x 0,5 mL). O sobrenadante foi evaporado, obtendo-se o tiazole de partida, o que foi confirmado por t.l.c, com um rendimento de 90 % (22,5 mg). O sólido branco, **282**, foi obtido com 91% de rendimento (73,4 mg; 0,164 mmol).

**p. f.**: 129-131 °C (lit.:<sup>192</sup> 129-131 °C).

**IV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )** : 2905, 2845, 1446, 1327, 1299, 1272, 1191, 1080, 991, 966, 902, 760, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$** : 1,76-2,03 (24H, m), 2,92 (2H, s,  $\text{CH}$ ), 3,06 (1H, s,  $\text{CH}$ ), 3,13 (1H, s,  $\text{CH}$ ), 4,55 (1H, s,  $\text{CHBr}$ ).



## III.2.2. Compostos derivados do indole

### III.2.2.1. Síntese de 2-(1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (**283**)<sup>180</sup>

A uma solução em éter etílico seco (0,6 mL) de indole (25 mg; 0,213 mmol), em banho de gelo e ao abrigo da luz, adicionou-se, com agitação e gota-a-gota, o cloreto de oxalilo (28,6  $\mu\text{L}$ ; 0,33

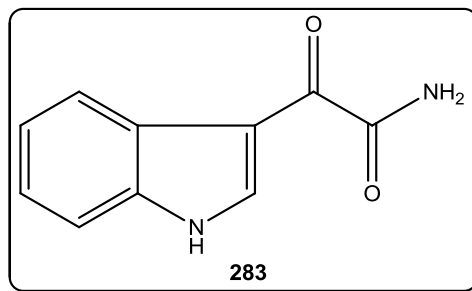
mmol; 1,5 equiv.). Deixou-se reagir a essa temperatura durante 2 horas, ao fim das quais se permitiu que a mistura reaccional atingisse a temperatura ambiente. Lavou-se então o precipitado obtido com éter etílico seco (2 x 1 mL) e secou-se na linha de vácuo. O sólido amarelado obtido foi então vertido para um balão com uma solução aquosa 25%  $\text{NH}_3$  (1 mL) e após total adição a mistura resultante foi colocada a refluxo durante 30 minutos. Após atingir a temperatura ambiente, a mistura é filtrada em funil de Hirsch e o sólido amarelo lavado com água destilada. Secou-se em pistola de secagem, obtendo-se um rendimento em **2-(1'-H-indol-3'-il)-2-oxo-**

**acetamida (283)** de 84 % ( 33,7 mg; 0,179 mmol).

**p. f.:** 256-258 °C (lit.:<sup>193</sup> 257-258 °C).

**IV (KBr)** : 3393, 3256, 1774, 1666, 1615, 1595, 1578, 1512, 1406, 1383, 1232, 1142, 1097, 1009, 926, 818, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_H$ :** 7,22 (2H, m, ArH), 7,52 (1H, t,  $J=$  6,0 Hz, ArH), 7,69 (1H, sl, NH-C=O, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,05 (1H, sl, NH-C=O, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,22 (1H, t,  $J=$  5,6 Hz, ArH), 8,69 (1H, s, ArH), 12,17 (1H, sl,  $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.



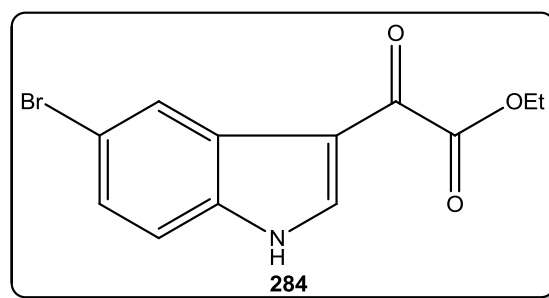
### III.2.2.2. Síntese do 2-(5'-Bromo-1'-H-indol-3'-il)-2-oxo-acetato de etilo (284)

A uma solução em éter etílico seco (4 mL) de 5-bromoindole (100 mg; 0,51 mmol), em banho de gelo e ao abrigo da luz, adicionou-se, com agitação e gota-a-gota, o cloreto de oxalilo (68,4  $\mu\text{L}$ ; 0,8 mmol; 1,5 equiv.). Deixou-se reagir a essa temperatura durante 4 horas, ao fim das quais se permitiu que a mistura reaccional atingisse a temperatura ambiente. Lavou-se então o precipitado obtido com éter etílico seco (2 x 5 mL) e secou-se na linha de vácuo. O sólido amarelado obtido foi então vertido para um balão com uma solução aquosa 25%  $\text{NH}_3$  (1,7 mL, excesso) e após total adição a mistura resultante foi colocada em banho de água a 40 °C durante 2 horas. O solvente é então removido em rotavapor, tendo sido adicionado EtOH (3x 2 mL). O sólido amarelo-pálido obtido foi então seco em linha de vácuo e seguidamente em pistola de secagem com  $\text{P}_2\text{O}_5$  a 40 °C durante 3 horas, obtendo-se um rendimento em **2-(5'-Bromo-1'-H-indol-3'-il)-2-oxo-acetato de etilo (284)** de 99,7 % ( 150,6 mg; 0,508 mmol).

**p.f.:** 264-265 °C (EtOH).

**IV (KBr)** : 3245, 1710, 1620, 1549, 1512, 1370, 1312, 1228, 1141, 929, 872, 865, 790, 719  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_H$ :** 1,30 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4,80 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 7,40 (1H, d,  $J=$  8,4 Hz, ArH), 7,54 (1H, d,  $J=$  8,6 Hz, ArH), 8,31 (1H, s, ArH), 8,70 (1H, s, ArH), 12,32 (1H, s,  $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.



**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_c$ :** 19,21 ( $\underline{\text{CH}}_3$ ), 59,15 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ), 111,50 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 114,66 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 115,22 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 123,30 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 125,92 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 127,94 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 135,07 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 139,18 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 160,30 ( $\underline{\text{NH-C=O}}$ ), 182,30 ( $\underline{\text{C=O}}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ : C, 48,67; H, 3,40; N, 4,73; Br, 26,98. Determinado: C, 48,72; H, 3,36; N, 4,70; Br, 26,89.

### III.2.2.3. Síntese do ácido 2-(1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acético (285)

A uma solução em éter etílico seco (4 mL) de indole (150 mg; 1,28 mmol), em banho de gelo e ao abrigo da luz, adicionou-se, com agitação e gota-a-gota, o cloreto de oxalilo (121  $\mu\text{L}$ ; 1,41 mmol; 1,5 equiv.). Deixou-se reagir a essa temperatura durante 2 horas, ao fim das quais se permitiu que a mistura reaccional atingisse a temperatura ambiente. Lavou-se então o precipitado obtido com éter etílico seco (2 x 5 mL) e secou-se na linha de vácuo. Ao sólido amarelado obtido foi então adicionada  $\text{H}_2\text{O}$  destilada (3 mL, excesso) e a mistura resultante foi colocada a refluxo durante 30 minutos, deixando-se em banho à temperatura ambiente "overnight". A mistura foi filtrada em funil de Büchner e o sólido amarelo lavado com água destilada. Secou-se em pistola de secagem, obtendo-se o **ácido 2-(1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acético (285)** com um rendimento de 98 % (237,4 mg; 1,25 mmol) como um sólido castanho-avermelhado.

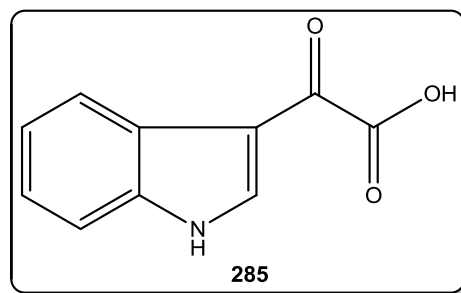
**p.f.** : 245-246  $^\circ\text{C}$  (EtOH).

**IV (KBr)** : 3222, 2361, 1708, 1616, 1580, 1511, 1488, 1458, 1409, 1314, 1271, 1227, 1147, 1125, 1094, 1009, 919, 812, 772, 746, 651, 612  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_H$ :** 3,653 (1H, sl,  $\underline{\text{OH}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7,24-7,29 (2H, m,  $\underline{\text{ArH}}$ ), 7,54 (1H, d,  $J = 6,8$  Hz,  $\underline{\text{ArH}}$ ), 8,18 (1H, d,  $J = 6,8$  Hz,  $\underline{\text{ArH}}$ ), 8,41 (1H, d,  $J = 2,8$  Hz,  $\underline{\text{ArH}}$ ), 12,31 (1H, sl,  $\underline{\text{NH-C=O}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_c$ :** 112,35 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 112,69 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 121,13 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 122,70 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 125,58 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 136,69 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 137,94 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 165,27 ( $\underline{\text{COOH}}$ ), 180,82 ( $\underline{\text{C=O}}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_3$ : C, 63,49; H, 3,73; N, 7,40. Determinado: C, 63,61; H, 3,68; N, 7,58.



### III.2.2.4. Síntese de 2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-acetamida (286)

A uma solução de 2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (**284**) (26,7 mg; 0,1 mmol) em THF seco (2 mL), ao abrigo da luz e sob atmosfera inerte, adicionou-se  $\text{LiAlH}_4$  (4,2 mg; 0,11 mmol). No final da adição a mistura reaccional, inicialmente amarela-pálida, apresentava uma tonalidade alaranjada. Ao fim de 30 minutos à temperatura ambiente todo o material de partida tinha sido

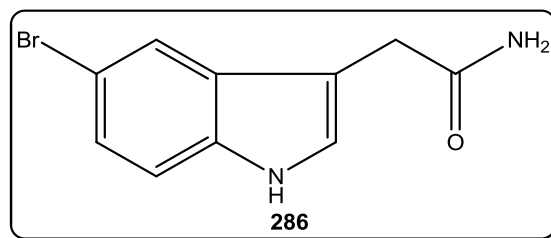


consumido, formando-se um produto com  $R_f$  0.12, o que se verificou por t.l.c. (sílica, AcOEt). Adicionou-se  $H_2O$  destilada (1 mL), sol. aq. NaOH 15 % (1 mL) e novamente adição de  $H_2O$  destilada (3 mL), extraindo-se seguidamente com AcOEt (3x 5 mL); as fases orgânicas reunidas foram secas sob  $Na_2SO_4$  anidro e filtradas. Concentração deu origem a um produto, com um rendimento de 71% (17,9 mg; 0,071 mmol), que se caracterizou como **2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-acetamida (286)**.

p.f.: 202-205 °C (EtOH).

**IV (KBr)** : 3292, 2924, 2853, 1668, 1561, 1456, 1374, 1333, 1259, 1164, 1045, 936, 880, 798  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )**  $\delta_H$ : 3,32 (2H, s,  $CH_2$ ), 7,34 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 7,17 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 7,21 (1H, sl,  $NH-C=O$ , troca com  $D_2O$ ), 7,32 (1H, s, ArH), 7,44 (1H, sl,  $NH-C=O$ , troca com  $D_2O$ ), 7,85 (1H, s, ArH), ppm.



### III.2.2.5. Síntese de 2-(5'-fluoro-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (232)

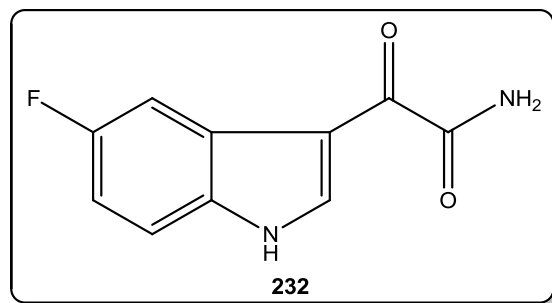
A uma solução em éter etílico seco (20 mL) de 5-fluoro-indole (500 mg; 3,7 mmol), em banho de gelo e ao abrigo da luz, adicionou-se, com agitação e gota-a-gota, o cloreto de oxalilo (0,5 mL; 5,82 mmol; 1,5 equiv.). Deixou-se reagir à temperatura ambiente durante 4 horas, ao fim das quais se removeu o solvente e se lavou o precipitado amarelo-vivo obtido com éter etílico seco (1 x 10 mL), secando-o de seguida na linha de vácuo. A esse sólido foi então adicionada, gota-a-gota e em banho de gelo, uma solução aquosa 25%  $NH_3$  (12,3 mL) e, após total adição, a suspensão amarela resultante foi colocada em banho de água a 40 °C durante 30 minutos. O solvente é então removido, tendo sido adicionado EtOH (3x 10 mL). O sólido amarelo-claro obtido foi então seco em linha de vácuo e seguidamente em pistola de secagem com  $P_2O_5$  a 40 °C durante 3 horas, obtendo-se um rendimento em **2-(5'-fluoro-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (232)** de 98.4 % ( 0,75 mg; 3,64 mmol).

p.f.: 249-250 °C (EtOH).

**IV (KBr)** : 3406, 3237, 1707, 1653, 1513, 1398, 1338, 1288, 1262, 1220, 1186, 1142, 1078, 952, 918, 839, 795, 765, 747, 638, 624, 610  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ )**  $\delta_H$ : 7,11 (1H, td,  $J = 1,8$  Hz,  $J = 9,1$  Hz, ArH), 7,55 (1H, dd,  $J = 4,5$ ,  $J = 8,6$  Hz, ArH), 7,74 (1H, sl,  $NH-C=O$ , troca com  $D_2O$ ), 7,87 (1H, dd,  $J = 9,7$  Hz,  $J = 1,9$  Hz, ArH), 8,08 (1H, sl,  $NH-C=O$ , troca com  $D_2O$ ), 8,72 (1H, s, ArH) ppm.

**$^{13}C$ -RMN (DMSO- $d_6$ )**  $\delta_C$ : 106,04-106,28 (d, 1C,  $J = 24$  Hz,  $CH_{indole}$ ), 111,29-111,55 (d, 1C,  $J = 26$  Hz,  $CH_{indole}$ ), 112,11 ( $C_{indole}$ ), 113,84-113,94 (d, 1C,  $J = 10$  Hz,  $CH_{indole}$ ), 126,83-126,94 (d, 1C,  $J = 11$  Hz,  $C_{indole}$ ), 132,88 ( $C_{indole}$ ), 139,52 ( $CH_{indole}$ ), 157,79-160,13 (d, 1C,  $J = 234$  Hz,  $C-F$ ), 165,70 ( $NH-C=O$ ),



182,78 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$ : C, 58,26; H, 3,42; N, 13,59; F, 9,21. Determinado: C, 58,29; H, 3,49; N, 13,51.

### III.2.2.6. Síntese de 2-(5'-cloro-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (233)

A uma solução em éter etílico seco (20 mL) de 5-cloro-indole (0,5 g; 3,3 mmol), em banho de gelo e ao abrigo da luz, adicionou-se, com agitação e gota-a-gota, o cloreto de oxalilo (0,45 mL; 5,24 mmol; 1,5 equiv.). Deixou-se reagir à temperatura ambiente durante 4 horas, ao fim das quais se removeu o solvente e se lavou o precipitado amarelo-vivo obtido com éter etílico seco (1 x 10 mL), secando-o de seguida na linha de vácuo. A esse sólido foi então adicionada, gota-a-gota e em banho de gelo, uma solução aquosa 25%  $\text{NH}_3$  (11,0 mL) e, após total adição, a suspensão amarela resultante foi colocada em banho de água a 40 °C durante 30 minutos. O solvente é então removido, tendo sido adicionado EtOH (3x 10 mL). O sólido amarelo-claro obtido foi então seco em linha de vácuo e seguidamente em pistola de secagem com  $\text{P}_2\text{O}_5$  a 40 °C durante 3 horas, obtendo-se um rendimento em 2-(5'-cloro-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (233) de 99.4 % (0,730 g; 3,28 mmol).

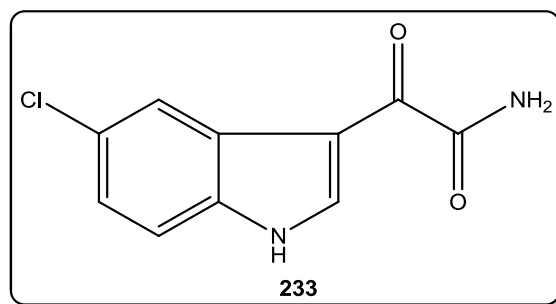
**p.f.:** 263-264 °C (EtOH).

**IV (KBr)** : 3455, 3249, 1705, 1605, 1561, 1509, 1450, 1386, 1339, 1325, 1285, 1225, 1154, 1140, 1056, 932, 895, 877, 793, 725, 699, 658, 631, 618  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}^6$ )**  $\delta_{\text{H}}$ : 7,27 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, ArH), 7,56 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz, ArH), 7,76 (1H, sl, NH-C=O, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,09 (1H, sl, NH-C=O, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,17 (1H, s, ArH), 8,72 (1H, s, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}^6$ )**  $\delta_{\text{C}}$ : 111,63 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 114,26 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 120,31 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 123,37 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 127,15 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 127,37 ( $\text{C}-\text{Cl}$ ), 134,83 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 139,37 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 165,61 (NH-C=O), 182,87 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C, 53,95; H, 3,17; N, 12,58; Cl, 15,92. Determinado: C, 53,85; H, 3,19; N, 12,55.



### III.2.2.7. Síntese de 2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (234)

A uma solução em éter etílico seco (4 mL) de 5-bromoindole (1,0 g; 5,1 mmol), em banho de gelo e ao abrigo da luz, adicionou-se, com agitação e gota-a-gota, o cloreto de oxalilo (0,65 mL; 8,56 mmol; 1,5 equiv.). Deixou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 horas, lavando-

se então, após remoção do solvente, o precipitado obtido com éter etílico seco (2 x 10 mL) e secou-se na linha de vácuo. O sólido amarelo obtido foi então vertido para um balão com uma solução aquosa 25%  $\text{NH}_3$  (17 mL) e após total adição a mistura resultante foi colocada em banho de água a 40 °C durante 2 horas. O solvente é então removido em rotavapor, tendo sido adicionado EtOH (3x 20 mL). O sólido amarelo-pálido obtido foi então seco em linha de vácuo e seguidamente em pistola de secagem com  $\text{P}_2\text{O}_5$  a 40 °C durante 3 horas, obtendo-se um rendimento em **2-(5'-bromo-1'-H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (234)** de 96 % (1,36 g; 4,90 mmol).

p.f.: 276-278 °C (EtOH).

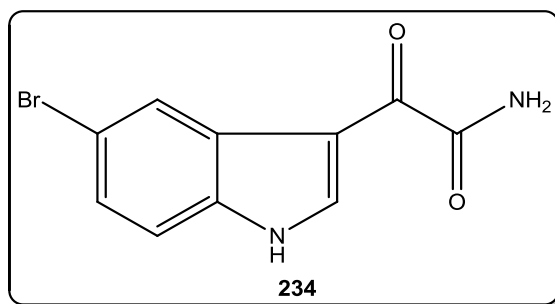
**IV (KBr)** : 3453, 3245, 1703, 1605, 1561, 1509, 1444, 1382, 1336, 1285, 1225, 1151, 1022, 928, 885, 877, 793, 721, 700, 652, 617  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d^6$ )**  $\delta_{\text{H}}$ : 7,39 (1H, d,  $J$ = 8,4 Hz, ArH), 7,52 (1H, d,  $J$ = 8,6 Hz, ArH), 7,76 (1H, sl, NH-C=O, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,09 (1H, sl, NH-C=O, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,33 (1H, s, ArH), 8,71 (1H, s, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d^6$ )**  $\delta_{\text{C}}$ : 111,50 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 114,66 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 115,22 ( $\text{C-Br}$ ), 123,30 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 125,92

( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 127,94 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 135,07 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 139,18 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 165,57 (NH-C=O), 182,86 (C=O) ppm.

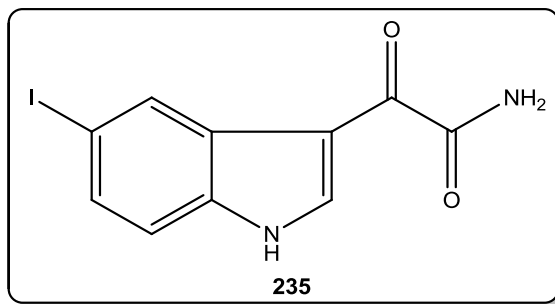
**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2$ : C, 44,97; H, 2,64; N, 10,49; Br, 29,92. Determinado: C, 44,77; H, 2,69; N, 10,52.



### III.2.2.8. Síntese de 2-(5'-iodo-1'-H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (235)

A uma solução de 5-cloro-indole (0,5 g; 2,06 mmol) em éter etílico seco (20 mL), ao abrigo da luz e em banho de gelo adicionou-se, gota-a-gota e com agitação, cloreto de oxalilo (0,28 mL; 3,26 mmol; 1,5 equiv.). Deixou-se reagir à temperatura ambiente durante 4 horas, ao fim das quais o solvente foi removido e o precipitado amarelo-vivo obtido lavado com éter etílico seco (1 x 10 mL), secando-o de seguida, cuidadosamente, na linha de vácuo. A esse sólido adicionou-se em banho de gelo, gota-a-gota, solução aquosa 25%  $\text{NH}_3$  (6,9 mL), sendo a suspensão amarela obtida colocada em banho durante 30 minutos a 40 °C. O solvente é removido, tendo sido adicionado EtOH (3x 10 mL). O sólido amarelo-vivo obtido foi então seco na linha de vácuo e seguidamente em pistola de secagem com  $\text{P}_2\text{O}_5$  a 40 °C durante 3 horas, obtendo-se um rendimento em **2-(5'-iodo-1'-H-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (235)** de 99.1 % (0,64 g; 2,04 mmol).

p.f.: 299-301 °C (EtOH).



**IV (KBr)** : 3400, 3207, 1667, 1617, 1589, 1517, 1465, 1400, 1342, 1321, 1287, 1226, 1154, 1135, 1103, 927, 878, 865, 800, 786, 737, 654  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 7,39 (1H, dd,  $J = 3,2$  Hz,  $J = 8,6$  Hz, ArH), 7,53 (1H, sl, ArH), 7,75 (1H, sl, NH-C=O, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,07 (1H, sl, NH-C=O, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,54 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, ArH), 8,65 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 87,12 ( $\text{C}-\text{I}$ ), 111,22 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 115,03 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 128,62 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 129,54 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 131,43 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 135,47 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 138,78 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 165,64 (NH-C=O), 182,89 (C=O) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C, 38,24; H, 2,25; N, 8,92; I, 40,41. Determinado: C, 38,28; H, 2,27; N, 8,99.

### III.2.2.9. Síntese do hidrocloreto de 2-(5'-fluoro-1'*H*-indol-3'-il)-etanamina (5-fluoro-triptamina, hidrocloreto) (236)

A uma solução a 60 °C de 2-(5-fluoro-1'*H*-indol-3-il)-2-oxo-acetamida (**232**) (244 mg; 1,18 mmol) em THF seco (22 mL), ao abrigo da luz e sob atmosfera inerte, adicionou-se gota-a-gota uma solução comercial (2M) de  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  em THF (1,78 mL; 3,55 mmol; 3 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada a refluxo durante 4 horas e após arrefecer à temperatura ambiente adicionou-se-lhe um excesso de solução aquosa 1M de HCl (6,2 mL; 6,2 mmol). Ao fim de 1 hora em agitação, evaporou-se o THF e à solução aquosa resultante foi adicionada uma solução aquosa saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , gota-a-gota, até a mistura reaccional atingir pH entre 7 e 8. Extraíu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 16 mL) e as fases orgânicas reunidas foram secas sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas. O crude foi então levado à linha de vácuo, sendo posteriormente dissolvido em EtOH (2 mL). A essa solução adicionou-se, gota-a-gota, com agitação vigorosa e à temperatura ambiente, HCl concentrado (2 mL). Ao fim de 1 hora evaporou-se à secura, adicionando também EtOH (3x 10 mL), obtendo-se um resíduo castanho-escuro que foi levado à linha. Preparou-se então uma suspensão do sólido em  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (4 mL), que se deixou em agitação durante 30 minutos, filtrando-se então em funil de Büchner e lavando com  $\text{Et}_2\text{O}$  frio. O sólido castanho-escuro, caracterizado como **hidrocloreto de 2-(5'-fluoro-1'*H*-indol-3'-il)-etanamina** (ou **5-fluoro-triptamina, hidrocloreto**) (**236**) foi obtido com um rendimento de 42% (106,7 mg; 0,5 mmol).

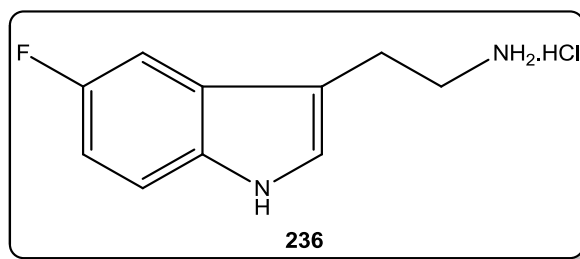
**p. f.:** 254-256 °C (EtOH).

**IV (KBr)** : 3275, 3014, 2594, 1660, 1608, 1582, 1459, 1487, 1435, 1302, 1252, 1226, 1176, 1101, 1046, 1011, 936, 886, 861, 851, 804, 668, 629  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,99 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),

3,19 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6,92 (1H, dt,  $J = 1,9$  Hz,  $J = 9,2$  Hz, ArH), 7,23 (1H, s, ArH), 7,30 (1H, sl, ArH), 7,33-7,36 (1H, m, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 22,92 ( $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 39,97 ( $\text{CH}_2$ ), 103,09-106,28 (d, 1C,  $J = 23$  Hz,  $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 109,56 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 110,48-110,74 (d, 1C,  $J = 26$  Hz,  $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 113,07-113,17 (d, 1C,  $J = 10$  Hz,  $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 126,38



( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 127,05 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 133,33 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 156,68-158,99 (d, 1C,  $J = 231$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{-F}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{Cl}$ : C, 55,95; H, 5,63; N, 13,05; F, 8,85; Cl, 16,52. Determinado: C, 56,00; H, 5,61; N, 13,05.

### III.2.2.10. Síntese do hidrocloreto de 2-(5'-cloro-1'*H*-indol-3'-il)-etanamina (5-cloro-triptamina, hidrocloreto) (237)

A uma solução de 2-(5'-cloro-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (**233**) (871,1 mg; 3,92 mmol) em THF seco (70 mL) a 60 °C, sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, adicionou-se uma solução de  $\text{BH}_3\text{SMe}_2$  em THF (2M) (5,87 mL; 11,75 mmol; 3 equiv.) gota-a-gota. A mistura reaccional foi então colocada durante 4 horas a refluxo e após atingir a temperatura ambiente foi-lhe adicionada uma solução aquosa 1M de HCl (22 mL; 22 mmol; em excesso). Deixou-se em agitação durante 1 hora. O THF é então evaporado e à solução aquosa resultante foi adicionada uma solução aquosa saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , gota-a-gota, até a mistura reaccional atingir pH entre 7 e 8. Extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 20 mL) e as fases orgânicas reunidas foram secas sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas. O crude foi então levado à linha de vácuo, sendo posteriormente dissolvido em EtOH (4 mL). A essa solução adicionou-se à temperatura ambiente, gota-a-gota e com agitação vigorosa, HCl concentrado (3 mL). Ao fim de 1 hora evaporou-se à secura, adicionando EtOH (3x 10 mL) para remover vestígios de água, obtendo-se um resíduo esbranquiçado que foi levado à linha e do qual se preparou-se uma suspensão em  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (6 mL). Após 30 minutos em agitação, o sólido é filtrado em funil de Büchner e lavado com  $\text{Et}_2\text{O}$  frio. O sólido branco, obtido com um rendimento de 45% (407 mg; 1,76 mmol), foi caracterizado como sendo o **hidrocloreto de 2-(5'-cloro-1'*H*-indol-3'-il)-etanamina** (ou **5-cloro-triptamina, hidrocloreto**) (**237**).

**p. f.:** 274-276 °C (EtOH).

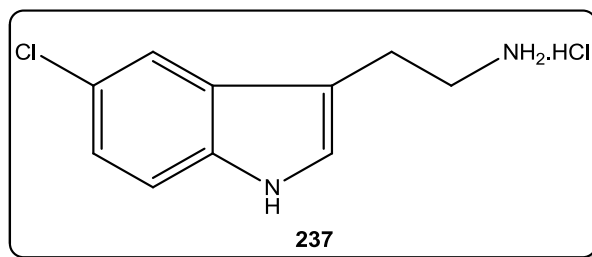
**IV (KBr)** : 3271, 2930, 2595, 1654, 1606, 1509, 1464, 1431, 1375, 1253, 1233, 1100, 1072, 1048, 1012, 893, 866, 799, 781, 680, 640, 616  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,85 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2}$ ),

3,18 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2}$ ), 7,09 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz, ArH), 7,19 (1H, s, ArH), 7,33 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz, ArH), 7,53 (1H, s, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 22,92 ( $\underline{\text{CH}_2\text{-NH}_2}$ ), 39,97 ( $\underline{\text{CH}_2}$ ), 109,19 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 113,47 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 117,85 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 122,37 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 124,74 ( $\underline{\text{C}}\text{-Cl}$ ), 126,03 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 127,86 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 135,16 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2$ : C, 51,97; H, 5,23; N, 12,12; Cl, 30,68. Determinado: C, 51,90; H, 5,22; N, 12,11.



### III.2.2.11. Síntese do hidrocloreto de 2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-etanamina (5-bromo-triptamina, hidrocloreto) (238)

A uma solução de 2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (**234**) (0,5 g; 1,87 mmol) em THF seco (40 mL) a 60 °C, sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, foi adicionada uma solução 2M em THF de  $\text{BH}_3\text{SMe}_2$  (2,81 mL; 5,16 mmol; 3 equiv.) gota-a-gota. A mistura reaccional foi então colocada durante 4 horas a refluxo e foi-lhe adicionada, após atingir a temperatura ambiente, HCl 1M (10 mL; 10 mmol; em excesso) e durante 1 hora deixou-se em agitação. O THF é evaporado e é adicionada gota-a-gota à solução resultante uma solução aquosa saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  até o pH da mistura reaccional se encontrar entre 7 e 8. Extraíu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 20 mL) e as fases orgânicas reunidas foram secas sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas. O crude, após ter sido levado à linha de vácuo, foi dissolvido em EtOH (4 mL) e a essa solução adicionou-se, à temperatura ambiente e gota-a-gota, com vigorosa agitação, HCl concentrado (3 mL). Evaporação à secura ao fim de 1 hora com adição de EtOH (3x 10 mL), permitiu obter um resíduo castanho que foi levado à linha, e do qual se preparou-se uma suspensão em  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (6 mL). Ao fim de 30 minutos em agitação, filtrou-se o sólido em funil de Büchner, sendo lavado com  $\text{Et}_2\text{O}$  frio. O sólido castanho, **hidrocloreto de 2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-etanamina** (ou **5-bromo-triptamina, hidrocloreto**) (**238**), foi obtido com um rendimento de 50% (248,3 mg; 0,935 mmol).

p.f.: 265-267 °C (EtOH).

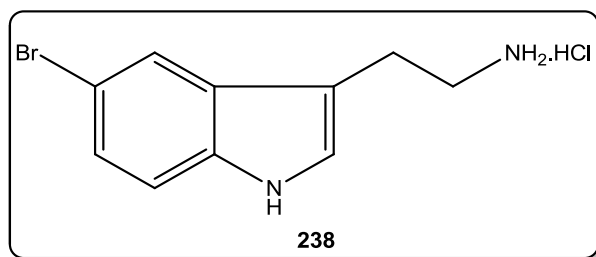
**IV (KBr)** : 3272, 2930, 2596, 1654, 1606, 1510, 1462, 1450, 1435, 1286, 1255, 1233, 1098, 885, 868, 825, 798, 751, 722, 679, 631, 605  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,99 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),

3,19 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7,19 (1H, s, ArH), 7,22 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz, ArH), 7,30 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz, ArH), 7,71 (1H, s, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 22,85 ( $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 39,98 ( $\text{CH}_2$ ), 109,11 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 112,26 ( $\text{C-Br}$ ), 113,92 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 121,00 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 124,94 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 125,90 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 128,56 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 135,43 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{Cl}$ : C, 43,58; H, 4,39; N, 10,17; Br, 29,00; Cl, 12,87. Determinado: C, 43,61; H, 4,41; N, 10,16.



### III.2.2.12. Síntese do hidrocloreto de 2-(5'-iodo-1'*H*-indol-3'-il)-etanamina (5-iodo-triptamina, hidrocloreto) (239)

A uma solução de 2-(5'-iodo-1'*H*-indol-3'-il)-2-oxo-acetamida (**235**) (0,636 g; 2,03 mmol) em THF seco (45 mL) a 60 °C, sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, foi adicionada uma solução 2M em THF de  $\text{BH}_3\text{SMe}_2$  (3,04 mL; 6,08 mmol; 3 equiv.) gota-a-gota. A mistura reaccional foi então

colocada durante 4 horas a refluxo e foi-lhe adicionada, após atingir a temperatura ambiente, HCl 1M (10,5 mL; 10,5 mmol; em excesso) e durante 1 hora deixou-se em agitação. O THF é evaporado e é adicionada gota-a-gota à solução resultante uma solução aquosa saturada de  $K_2CO_3$  até o pH da mistura reaccional se encontrar entre 7 e 8. Extraíu-se com  $CH_2Cl_2$  (3x 20 mL) e as fases orgânicas reunidas foram secas sob  $Na_2SO_4$  anidro, filtradas e concentradas. O crude, após ter sido levado à linha de vácuo, foi dissolvido em EtOH (5 mL) e a essa solução adicionou-se, à temperatura ambiente e gota-a-gota, com vigorosa agitação, HCl concentrado (4 mL). Evaporação à secura ao fim de 1 hora com adição de EtOH (3x 10 mL), permitiu obter um resíduo castanho que foi levado à linha, e do qual se preparou-se uma suspensão em  $Et_2O$  seco (7.5 mL). Ao fim de 30 minutos em agitação, filtrou-se o sólido em funil de Büchner, sendo lavado com  $Et_2O$  frio. O sólido castanho, obtido com um rendimento de 65% (422,7 mg; 1,32 mmol), foi identificado como o **hidrocloreto de 2-(5'-iodo-1'-H-indol-3'-il)-etanamina** (ou **5-iodo-triptamina, hidrocloreto**) (**239**).

p. f.: 190-192 °C (EtOH).

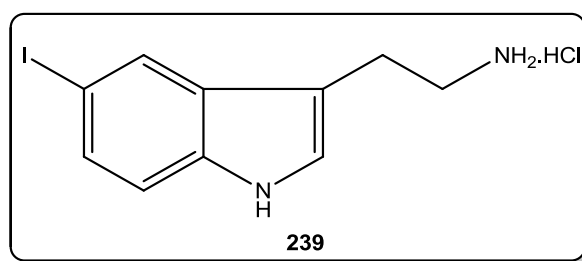
**IV (KBr)** : 3274, 2930, 1654, 1605, 1514, 1455, 1435, 1374, 1339, 1233, 1096, 1010, 873, 852, 799, 676, 626  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -RMN ( $D_2O$ )  $\delta_H$ :** 2,98 (2H, t,  $J=5,6$  Hz,  $CH_2$ ),

3,17 (2H, sl,  $CH_2$ ), 7,13 (1H, s, ArH), 7,19 (1H, d,  $J=6,96$  Hz, ArH), 7,38 (1H, d,  $J=8,3$  Hz, ArH), 7,90 (1H, s, ArH) ppm.

**$^{13}C$ -RMN ( $D_2O$ )  $\delta_C$ :** 22,85 ( $CH_2-NH_2$ ), 39,98 ( $CH_2$ ), 82,36 ( $C-I$ ), 108,80 ( $C_{indole}$ ), 114,39 ( $CH_{indole}$ ), 125,48 ( $CH_{indole}$ ), 127,40 ( $CH_{indole}$ ), 129,41 ( $C_{indole}$ ), 130,49 ( $CH_{indole}$ ), 135,85 ( $C_{indole}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $C_{10}H_{12}IN_2Cl$ : C, 37,23; H, 3,75; N, 8,68; I, 39,34; Cl, 10,99. Determinado: C, 37,17; H, 3,79; N, 8,74.



### III.2.3. Síntese da Bacilamida e de análogos sintéticos

#### III.2.3.1. Síntese de bacilamida (68) e *N*-[2-(1'-H-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (241)

A uma solução do ácido 2-acetil-tiazole4-carboxílico (**99**) (25 mg; 0,146 mmol) em  $CH_2Cl_2$  seco (2,3 mL) em atmosfera inerte, com agitação e a 0 °C, adicionou-se  $^iPr_2EtN$  (21  $\mu L$ ; 0,161 mmol; 1,1 equiv.) gota-a-gota. Ao fim de 5 minutos, adicionou-se à mistura reaccional uma solução de cloreto de pivaloilo (19,8  $\mu L$ ; 0,161 mmol; 1,1 equiv.) em  $CH_2Cl_2$  seco (2 mL) e a mistura foi deixada em agitação a 0 °C durante 4 horas. Adicionou-se ao fim desse tempo, ainda a 0 °C, uma solução de triptamina (23,5 mg; 0,161 mmol) em  $CH_2Cl_2$  seco (3,5 mL), deixando reagir durante 30 minutos. Após

atingir a temperatura ambiente, a mistura reaccional foi lavada com de solução aquosa saturada  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). A fase orgânica, filtrada sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, foi concentrada e o crude purificado por p.t.l.c. (sílica, acetato de etilo/*n*-hexano, 1:1), obtendo-se a **bacilamida (68)** e o ***N*-[2-(1'*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (241)**.

#### **Bacilamida (68):**

**Rendimento:** 60 % (27,6 mg; 0,088 mmol), sólido amarelo.

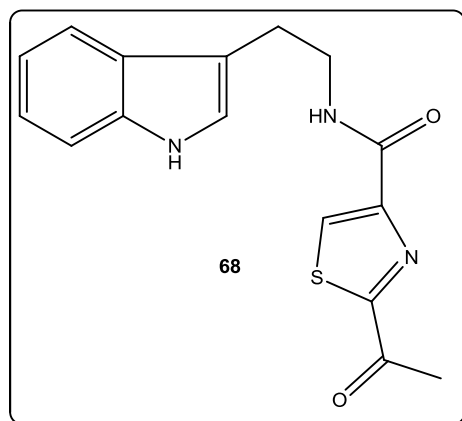
**p.f. :** 169-170 ° C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*n*-hexano, 1:1).

**IV (KBr) :** 3401, 3311, 3106, 2922, 1687, 1660, 1544, 1481, 1456, 1359, 1267  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,69 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,96 (2H, t,  $J=7,5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,58 (2H, dd,  $J=7,0$  Hz,  $J=7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 6,97 (1H, t,  $J=7,7$  Hz, ArH), 7,06 (1H, t,  $J=7,7$  Hz, ArH), 7,19 (1H, s, ArHCH<sub>2</sub>), 7,33 (1H, d,  $J=7,7$  Hz, ArH), 7,61 (d, 1H,  $J=7,7$  Hz, ArH), 8,64 (2H, sl,  $\text{CHS}$  e  $\text{NH-C=O}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10,82 (1H, s,  $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 25,22 ( $\text{CH}_2$ ), 25,69 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 39,72 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 111,38 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 111,64 ( $\text{C}_{\text{indole-CH}_2}$ ), 118,24 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 118,34 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 120,96 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 122,63 ( $\text{C}_{\text{indole-NH}}$ ), 127,23 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 130,49 ( $\text{HC-S}$ ), 136,26 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 151,51 ( $\text{C-CONH}$ ), 159,89 ( $\text{NH-C=O}$ ), 166,22 ( $\text{C-COCH}_3$ ), 191,41 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : C, 61,32; H, 4,82; N, 13,41; S, 10,23. Determinado: C, 61,38; H, 4,90; N, 13,26; S, 10,10.



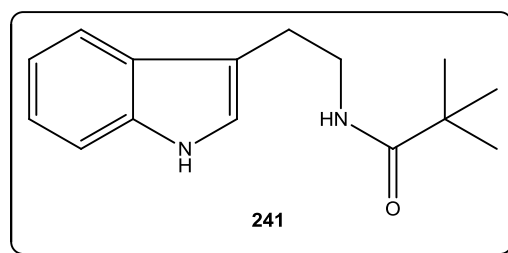
#### ***N*-[2-(1'*H*-indol-3-il)-etil]-pivalamida (241):**

**Rendimento:** 28 % (10 mg; 0,041 mmol), sólido incolor.

**p.f. :** 134-135 ° C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*n*-hexano, 1:3) [lit.:<sup>193</sup> 134-135 ° C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*n*-hexano, 1:3)].

**IV (KBr) :** 3262, 2955, 1640, 1520, 1476, 1452, 1364, 1337, 1293, 1204, 1099, 1007, 888, 739  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 1,25 (9H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,69 (2, t,  $J=7,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,48 (2H, dd,  $J=7,1$  Hz,  $J=7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 6,89 (1H, s, ArH), 7,07 (1H, t,  $J=7,6$  Hz, ArH), 7,22 (1H, s, ArH), 7,36 (1H, d,  $J=7,6$  Hz, ArH), 7,62 (1H, d,  $J=7,6$  Hz, ArH), 8,68 (1H, sl,  $\text{NH-C=O}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10,5 (1H, s,  $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.





### III.2.3.2. Síntese de 5-metóxi-bacilamida (243) e de *N*-[2-(5'-metóxi-1'-*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (244)

O procedimento é o mesmo descrito para a síntese da bacilamida, mas a amina adicionada é a 5-metóxi-triptamina (30,56 mg; 0,16 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), obtendo-se a **5-metóxi-bacilamida (243)** e a ***N*-[2-(5'-metóxi-1'-*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (244)**.

#### 5-metóxi-bacilamida (243):

**Rendimento:** 80 % (40,1 mg; 0,117 mmol), sólido amarelo.

**p.f. :** 171 ° C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano, 1:1).

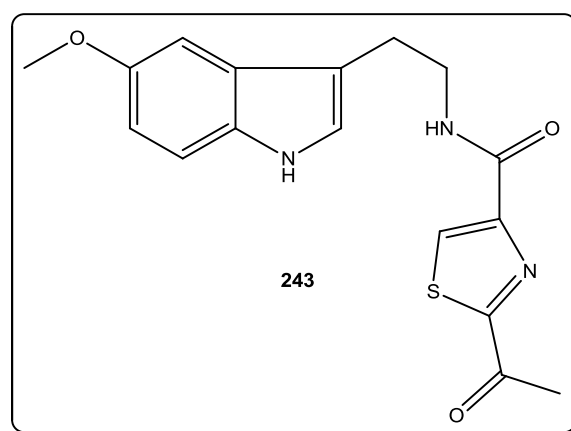
**IV (KBr) :** 3365, 3225, 2929, 2872, 2826, 1887, 1735, 1690, 1647, 1586, 1552, 1485, 1463, 1447, 1355, 1317, 1291, 1237, 1177, 1072, 945, 826, 796, 787, 709 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sup>6</sup>) δ<sub>H</sub>:** 2,68 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,93 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,57 (2H, dd, *J* = 7,1 Hz, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>-NH), 3,72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,70 (1H, d, *J* = 6,8 Hz, ArH), 7,08 (1H, s, ArH), 7,15 (1H, s, ArH), 7,20 (1H, s, CHS), 7,22 (1H, d, *J* = 7,7 Hz, ArH), 8,61 (1H, t, *J* = 7,7 Hz, ArH), 8,65 (1H, sl, NH-C=O, troca com D<sub>2</sub>O), 10,66 (1H, s, NH<sub>indole</sub>, troca com D<sub>2</sub>O) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sup>6</sup>) δ<sub>C</sub>:** 25,23 (CH<sub>2</sub>), 25,66

(CH<sub>3</sub>-C=O), 39,71 (CH<sub>2</sub>-NH), 55,29 (O-CH<sub>3</sub>), 100,28 (C<sub>indole</sub>), 111,05 (C<sub>indole</sub>), 111,42 (C<sub>indole</sub>), 111,98 (C<sub>indole</sub>), 123,1 (C<sub>indole</sub>-NH), 127,56 (C<sub>indole</sub>), 130,53 (HC-S), 131,40 (C<sub>indole</sub>), 151,52 (C-CONH), 152,98 (C<sub>indole</sub>-OCH<sub>3</sub>), 159,87 (NH-C=O), 166,21 (C-COCH<sub>3</sub>), 191,40 (CH<sub>3</sub>-C=O) ppm.

**Anal.** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 59,46; H, 4,99; N, 12,24; S, 9,34. Determinado: C, 59,38; H, 5,05; N, 12,10; S, 9,17.



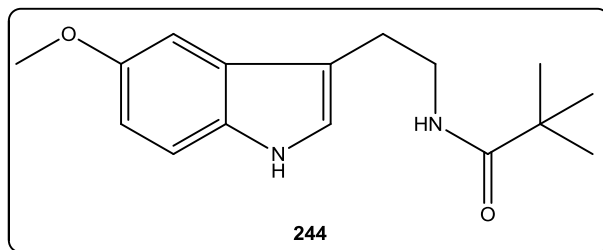
#### *N*-[2-(5-metóxi-1*H*-indol-3-il)-etil]-pivalamida (244):

**Rendimento:** 18 % (7,2 mg; 0,026 mmol), sólido acastanhado.

**p.f. :** 140-141 ° C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano, 1:3).

**IV (KBr) :** 3306, 2978, 2933, 2830, 2600, 2457, 1981, 1607, 1585, 1511, 1491, 1457, 1439, 1303, 1262, 1222, 1122, 1100, 1013, 925, 892, 831, 805 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sup>6</sup>) δ<sub>H</sub>:** 1,25 (9H, s, CH<sub>3</sub>), 2,69 (2H, t, *J* = 7,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,48 (2H, dd, *J* = 7,1 Hz, *J* = 7,5



Hz,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 3,72 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7,15 (1H, s, ArH), 7,20 (1H, s, CHS), 7,22 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz, ArH), 8,61 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz, ArH), 8,65 (1H, sl,  $\text{NH-C=O}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10,66 (1H, s,  $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 25,17 ( $\text{CH}_2$ ), 27,44 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 37,92 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 39,65 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 55,37 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 100,26 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 110,93 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 111,71 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 111,90 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 123,16 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 127,58 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 131,35 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 152,93 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 177,16 ( $\text{C=O}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 70,04; H, 8,08; N, 10,21. Determinado: C, 70,12; H, 8,16; N, 10,25.

### III.2.3.3. Síntese de 2-acetil-*N*-(2-(5'-fluoro-1'*H*-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-fluoro-bacilamida) (245) e *N*-[2-(5'-fluoro-1'*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (249)

A uma suspensão do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico (**99**) (70 mg; 0,41 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (4 mL) em atmosfera inerte, com agitação e a 0 °C, adicionou-se  $i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (77,6  $\mu\text{L}$ ; 0,45 mmol; 1,1 equiv.) gota-a-gota. Ao fim de 5 minutos, adicionou-se à mistura reaccional uma solução de cloreto de pivalóilo (55,4  $\mu\text{L}$ ; 0,45 mmol; 1,1 equiv.) e a mistura foi deixada em agitação a 0 °C durante 4 horas. Adicionou-se ao fim desse tempo, ainda a 0 °C, uma solução previamente preparada do hidrocloreto de 5-fluoro-triptamina (**236**) (96,6 mg; 0,45 mmol; 1,1 equiv.) com  $i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (85,4  $\mu\text{L}$ ; 0,495 mmol; 1,1 equiv. Em relação ao hidrocloreto) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (6 mL), deixando-se reagir durante 30 minutos. Após atingir a temperatura ambiente, a mistura reaccional foi dissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e lavada com solução aquosa saturada  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). A fase orgânica, filtrada sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, foi concentrada e o crude purificado por p.t.l.c. (sílica, acetato de etilo/*n*-hexano, 1:3; 5 eluições), obtendo-se 2-acetil-*N*-(2-(5'-fluoro-1'*H*-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-fluoro-bacilamida) (**245**) e *N*-[2-(5'-fluoro-1'*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (**249**).

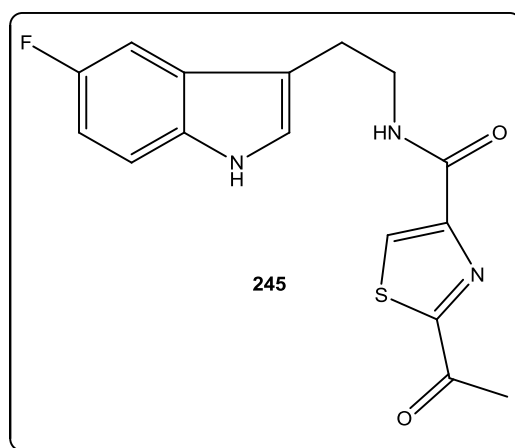
#### 2-acetil-*N*-(2-(5'-fluoro-1'*H*-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-fluoro-bacilamida) (245):

**Rendimento:** 49 % (66,4 mg; 0,2 mmol), sólido amarelo-claro

**p.f. :** 164-166 °C [ $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$ , (1:1)].

**IV (KBr) :** 3422, 3292, 2966, 2851, 1686, 1654, 1541, 1489, 1447, 1350, 1290, 1261, 1254, 1241, 1238, 1191, 1128, 1100, 1058, 945, 897, 794, 750, 678, 668, 619  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 2,69 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,93 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,55 (2H, q,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 6,89 (1H, dt,  $J = 9,0$  Hz, ArH), 7,19 (1H, s, ArH), 7,32 (1H, s, ArH), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,8$  Hz, ArH),



8,64 (2H, sl,  $\underline{\text{HCS}}$  e  $\underline{\text{NH-C=O}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10,92 (1H, s,  $\underline{\text{NH}}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 25,07 ( $\underline{\text{CH}_2}$ ), 25,69 ( $\underline{\text{CH}_3\text{-C=O}}$ ), 39,75 ( $\underline{\text{CH}_2\text{-NH}}$ ), 102,9-103,12 (d, 1C,  $J = 22$  Hz,  $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 108,8-109,06 (d, 1C,  $J = 26$  Hz,  $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 112,17-112,27 (d, 1C,  $J = 10$  Hz,  $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 124,75 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 123,04 ( $\underline{\text{CH}}_{\text{indole}}$ ), 124,86 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 127,54 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole}}$ ), 130,54 ( $\underline{\text{HC-S}}$ ), 132,87 ( $\underline{\text{C}}_{\text{indole-NH}}$ ), 151,52 ( $\underline{\text{C-CONH}}$ ), 155,49-157,77 (d, 1C,  $J = 228$  Hz,  $\underline{\text{C-F}}$ ), 166,22 ( $\underline{\text{NH-C=O}}$ ), 182,23 ( $\underline{\text{C-COCH}_3}$ ), 186,87 ( $\underline{\text{CH}_3\text{-C=O}}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ : C, 57,99; H, 4,26; N, 12,68; S, 9,68; F, 5,73. Determinado: C, 57,85; H, 4,22; N, 12,72; S, 9,73.

#### ***N*-[2-(5'-fluoro-1'-*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (249):**

**Rendimento:** 50 % (53,6 mg; 0,21 mmol), sólido laranja-acastanhado.

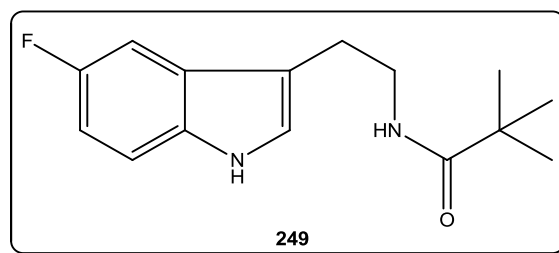
p.f. : 127-128 °C [ $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$  (1:1)].

**IV (KBr)** : 3431, 3240, 3062, 2972, 1640, 1582, 1519, 1491, 1461, 1434, 1399, 1380, 1367, 1349, 1307, 1268, 1215, 1198, 1168, 1128, 1105, 1062, 1018, 938, 867, 832, 815, 758, 721, 616  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 1,07 [9H, s,  $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$ ], 2,77 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2}$ ), 3,28 (2H, q,  $J = 6,8$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2\text{-NH}}$ ), 6,89 (1H, dt,  $J = 8,2$  Hz,  $\underline{\text{ArH}}$ ), 7,19 (1H, s,  $\underline{\text{ArH}}$ ), 7,31 (1H, dd,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 8,0$  Hz,  $\underline{\text{ArH}}$ ), 7,30 (1H, s,  $\underline{\text{ArH}}$ ), 7,53 (1H, sl,  $\underline{\text{NH-C=O}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10,87 (1H, s,  $\underline{\text{NH}}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 25,05 ( $\underline{\text{CH}_2}$ ), 27,42, 37,94, 39,29, 39,50, 102,88-103,11 (d, 1C,  $J = 23$  Hz), 108,78-109,04 (d, 1C,  $J = 26$  Hz), 112,15-112,24 (d, 1C,  $J = 9$  Hz), 124,73, 127,52-127,61 (d, 1C,  $J = 9$  Hz), 132,85, 155,47-157,76 (d, 1C,  $J = 229$  Hz), 177,25 ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$ : C, 68,68; H, 7,30; N, 10,68. Determinado: C, 68,64; H, 7,34; N, 10,75.



#### **III.2.3.4. Síntese de 2-acetil-*N*-(2-(5'-cloro-1'-*H*-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-cloro-bacilamida) (246) e *N*-[2-(5'-cloro-1'-*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (250)**

A uma suspensão do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico (**99**) (70 mg; 0,41 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (4 mL) em atmosfera inerte, com agitação e a 0 °C, adicionou-se  $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (77,6  $\mu\text{L}$ ; 0,45 mmol; 1,1 equiv.) gota-a-gota. Ao fim de 5 minutos, adicionou-se à mistura reaccional uma solução de cloreto de pivalóilo (55,4  $\mu\text{L}$ ; 0,45 mmol; 1,1 equiv.) e a mistura foi deixada em agitação a 0 °C durante 4 horas. Adicionou-se ao fim desse tempo, ainda a 0 °C, uma solução de 5-cloro-triptamina (hidroclorato) (**237**) (103,9 mg; 0,45 mmol; 1,1 equiv.) com  $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (85,4  $\mu\text{L}$ ; 0,495 mmol; 1,1 equiv. em relação ao hidroclorato) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (6 mL), deixando-se reagir durante 30 minutos. Após

atingir a temperatura ambiente, a mistura reaccional foi dissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e lavada com solução aquosa saturada  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). A fase orgânica, filtrada sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, foi concentrada e o crude purificado por p.t.l.c. (sílica, acetato de etilo/*n*-hexano, 1:3; 5 eluições), obtendo-se a **2-acetil-*N*-(2-(5'-cloro-1'*H*-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-cloro-bacilamida) (246)** e ***N*-[2-(5'-cloro-1'*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (250)**.

**2-acetil-*N*-(2-(5'-cloro-1'*H*-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-cloro-bacilamida) (246):**

**Rendimento:** 43 % (61,2 mg; 0,18 mmol), sólido laranja-claro.

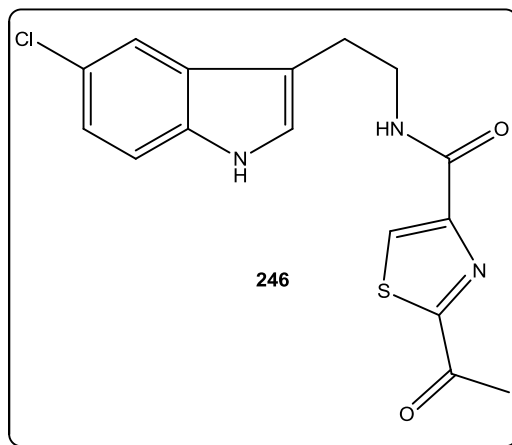
**p.f. :** 169-170 °C [AcOEt/*n*-hexano (1:1)].

**IV (KBr) :** 3421, 3293, 3112, 2934, 2853, 1686, 1662, 1542, 1482, 1447, 1356, 1289, 1267, 1251, 1240, 1232, 1198, 1134, 1107, 1055, 939, 892, 795, 783, 751, 683, 660, 617  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,69 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,95 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,55 (2H, q,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 7,04 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 7,28 (1H, s, ArH), 7,34 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 7,65 (1H, s, ArH), 8,64 (2H, sl,  $\text{HCS}$  e  $\text{NH-CO}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 11,04 (1H, s,  $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 25,07 ( $\text{CH}_2$ ), 25,70 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 39,95 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 111,75 ( $\text{C}_{\text{indole-CH}_2}$ ), 112,90 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 117,75 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 120,86 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 123,04 ( $\text{C-Cl}$ ), 124,67 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 128,47 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ), 130,52 ( $\text{HC-S}$ ), 134,72 ( $\text{C}_{\text{indole-NH}}$ ), 151,50 ( $\text{C-CONH}$ ), 159,90 ( $\text{NH-C=O}$ ), 166,24 ( $\text{C-COCH}_3$ ), 191,40 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ : C, 55,25; H, 4,06; N, 12,08; S, 9,22. Determinado: C, 55,15; H, 4,09; N, 12,11; S, 9,26.



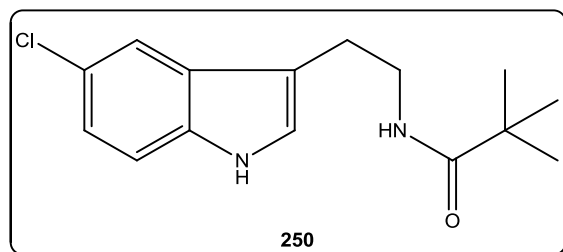
***N*-[2-(5'-cloro-1'*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (250):**

**Rendimento:** 54 % (61,7 mg; 0,22 mmol), sólido branco-amarelado.

**p.f. :** 121-122,5 °C [AcOEt/*n*-hexano (1:1)].

**IV (KBr) :** 3429, 3224, 2960, 2899, 1643, 1519, 1450, 1399, 1379, 1367, 1343, 1307, 1252, 1212, 1198, 1135, 1109, 1088, 1057, 1017, 933, 896, 875, 796, 758, 742, 720, 674, 610  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 1,06 [9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 2,78 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,27 (2H, q,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 7,04 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, ArH), 7,20 (1H, s, ArH), 7,33 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, ArH), 7,55 (1H, t,  $\text{NH-C=O}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7,58 (1H, s, ArH), 10,99 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d^6$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 24,91, 27,42, 37,93, 39,50, 112,05, 112,82, 117,63, 120,74, 122,90, 124,52, 128,53, 134,63, 177,23 ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ : C, 64,63; H, 6,87; N, 10,05. Determinado: C, 64,69; H, 6,90; N, 10,01.

### III.2.3.5. Síntese de 2-acetil-*N*-(2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-bromo-bacilamida) (247) e *N*-[2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (251)

A uma suspensão do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico (**99**) (67 mg; 0,39 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (3,8 mL) em atmosfera inerte, com agitação e a 0 °C, adicionou-se  $i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (74,3  $\mu\text{L}$ ; 0,43 mmol; 1,1 equiv.) gota-a-gota. Ao fim de 5 minutos, adicionou-se à mistura reaccional uma solução de cloreto de pivalóilo (53  $\mu\text{L}$ ; 0,43 mmol; 1,1 equiv.) e a mistura foi deixada em agitação a 0 °C durante 4 horas. Adicionou-se ao fim desse tempo, ainda a 0 °C, uma solução do hidrocloreto da 5-bromo-triptamina (**238**) (118,6 mg; 0,43 mmol; 1,1 equiv.) com  $i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (81,8  $\mu\text{L}$ ; 0,474 mmol; 1,1 equiv. em relação ao hidrocloreto) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (6 mL), deixando-se reagir durante 30 minutos. Após atingir a temperatura ambiente, a mistura reaccional foi dissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e lavada com solução aquosa saturada  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). A fase orgânica, filtrada sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, foi concentrada e o crude purificado por p.t.l.c. (sílica, acetato de etilo/*n*-hexano, 1:3; 5 eluições), obtendo-se a 2-acetil-*N*-(2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-bromo-bacilamida) (**247**) e *N*-[2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (**251**).

#### 2-acetil-*N*-(2-(5'-bromo-1'*H*-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-bromo-bacilamida) (**247**):

**Rendimento:** 40 % (61,5 mg; 0,16 mmol), sólido laranja.

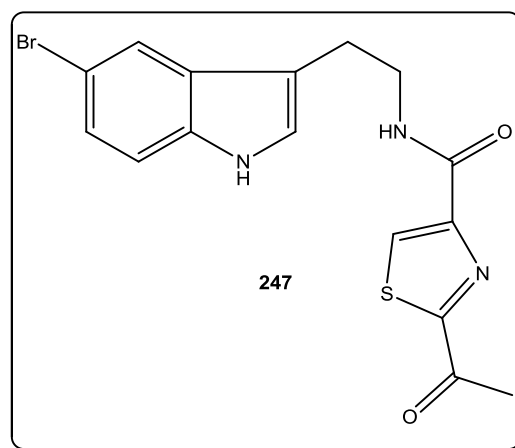
**p.f. :** 171-172 °C [ $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$  (1:1)].

**IV (KBr) :** 3385, 3293, 2924, 1686, 1664, 1546, 1486, 1357, 1221, 1102, 1050, 935, 884, 796  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d^6$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 2,69 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,94 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,55 (2H, q,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 7,15

(1H, d,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 7,26 (1H, s, ArH), 7,30 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, ArH), 7,78 (1H, s, ArH), 8,63 (2H, sl, CHS e  $\text{NH-C=O}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 11,05 (1H, s,  $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d^6$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 25,02 ( $\text{CH}_2$ ), 25,69 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 39,49 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 110,98 (C-Br), 111,67 ( $\text{C}_{\text{indole-CH}_2}$ ), 113,36 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 120,76 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 123,35 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 124,49 ( $\text{CH}_{\text{indole}}$ ), 129,17 ( $\text{C}_{\text{indole}}$ ),



130,49 ( $\text{HC-S}$ ), 134,92 ( $\text{C}_{\text{indole-NH}}$ ), 151,46 ( $\text{C-CONH}$ ), 159,88 ( $\text{NH-C=O}$ ), 166,22 ( $\text{C-COCH}_3$ ), 191,38 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ : C, 48,99; H, 3,60; N, 10,71; S, 8,17. Determinado: C, 48,95; H, 3,62; N, 10,79; S, 8,12.

#### **N-[2-(5'-bromo-1'H-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (251):**

**Rendimento:** 59 % (74,6 mg; 0,23 mmol), sólido castanho-alaranjado.

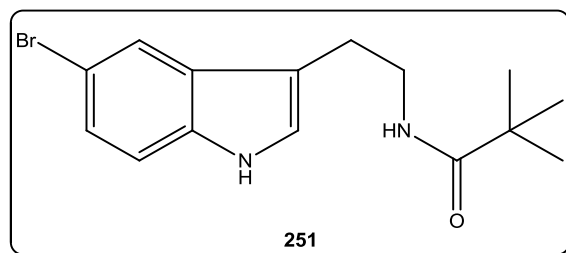
**p.f. :** 109-110 °C [ $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$  (1:1)].

**IV (KBr) :** 3426, 3271, 2962, 2873, 1643, 1519, 1458, 1365, 1283, 1207, 1094, 1046, 882, 794, 746  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 1,07 [9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 2,79 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,28 (2H, q,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 7,16 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, ArH), 7,19 (1H, s, ArH), 7,30 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 7,54 (1H, t,  $J = 5,2$  Hz,  $\text{NH-C=O}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7,73 (1H, s, ArH), 11,02 (1H, s,  $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 24,93, 27,45, 37,96, 39,52, 110,91, 112,02, 113,33, 120,69, 123,28, 124,37, 129,30, 134,89, 177,28 ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$ : C, 55,74; H, 5,92; N, 8,67. Determinado: C, 55,70; H, 5,96; N, 8,61.



#### **III.2.3.6. Síntese de 2-acetil-N-(2-(5'-iodo-1'H-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-iodo-bacilamida) (248) e N-[2-(5'-iodo-1'H-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (252)**

A uma suspensão do ácido 2-acetil-tiazole-4-carboxílico (**99**) (70 mg; 0,41 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (4 mL) em atmosfera inerte, com agitação e a 0 °C, adicionou-se  $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (77,6  $\mu\text{L}$ ; 0,45 mmol; 1,1 equiv.) gota-a-gota. Ao fim de 5 minutos, adicionou-se à mistura reaccional uma solução de cloreto de pivalóilo (55,4  $\mu\text{L}$ ; 0,45 mmol; 1,1 equiv.) e a mistura foi deixada em agitação a 0 °C durante 4 horas. Adicionou-se ao fim desse tempo, ainda a 0 °C, uma solução previamente preparada de 5-fluoro-triptamina (hidrocloreto) (**239**) (132 mg; 0,45 mmol; 1,1 equiv.) com  $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (85,4  $\mu\text{L}$ ; 0,495 mmol; 1,1 equiv. em relação ao hidrocloreto) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (6 mL), deixando-se reagir durante 30 minutos. Após atingir a temperatura ambiente, a mistura reaccional foi dissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e lavada com solução aquosa saturada  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). A fase orgânica, filtrada sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, foi concentrada e o crude purificado por p.t.l.c. (sílica, acetato de etilo/ $n$ -hexano, 1:3; 5 eluições), obtendo-se **2-acetil-N-(2-(5'-iodo-1'H-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-iodo-bacilamida) (248)** e **N-[2-(5'-iodo-1'H-indol-3'-il)-etil]-pivalamida (252)**.

**2-acetil-*N*-(2-(5'-iodo-1'*H*-indol-3'-il)-etil)-tiazole-4-carboxamida (5-iodo-bacilamida) (248):**

**Rendimento:** 49 % (88 mg; 0,2 mmol), sólido amarelo-torrado

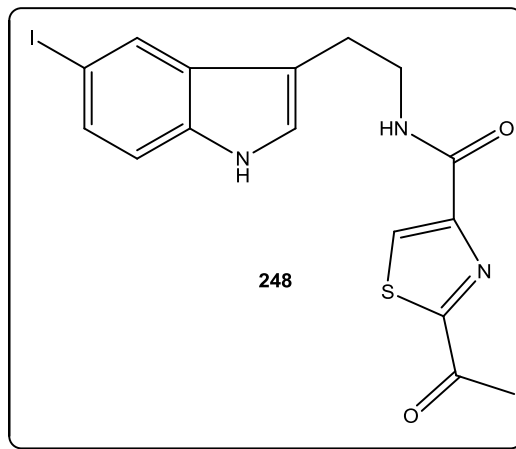
**p.f. :** 182-183 °C [AcOEt/*n*-hexano (1:1)].

**IV (KBr) :** 3402, 3265, 2922, 1686, 1671, 1546, 1486, 1451, 1358, 264, 1103, 1052, 933, 875, 797, 744 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sup>6</sup>) δ<sub>H</sub>:** 2,69 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,93 (2H, t, *J*= 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,54 (2H, q, *J*= 6,7 Hz, CH<sub>2</sub>-NH), 7,20 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ArH), 7,21 (1H, s, ArH), 7,30 (1H, d, *J*= 8,4 Hz, ArH), 7,94 (1H, s, ArH), 8,64 (2H, sl, CHS e NH-C=O, troca com D<sub>2</sub>O), 11,03 (1H, s, NH<sub>indole</sub>, troca com D<sub>2</sub>O) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sup>6</sup>) δ<sub>C</sub>:** 25,06 (CH<sub>2</sub>), 25,78 (CH<sub>3</sub>-C=O), 39,77 (CH<sub>2</sub>-NH), 82,11 (C-I), 111,41 (C<sub>indole</sub>-CH<sub>2</sub>), 113,93 (CH<sub>indole</sub>), 124,05 (CH<sub>indole</sub>), 127,00 (CH<sub>indole</sub>), 128,84 (CH<sub>indole</sub>), 130,14 (C<sub>indole</sub>), 130,56 (HC-S), 135,33 (C<sub>indole</sub>-NH), 151,52 (C-CONH), 159,90 (NH-C=O), 166,29 (C-COCH<sub>3</sub>), 191,43 (CH<sub>3</sub>-C=O) ppm.

**Anal.** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 43,75; H, 3,21; N, 9,57; S, 7,30. Determinado: C, 43,69; H, 3,32; N, 9,51; S, 7,28.

***N*-(2-(5'-iodo-1'*H*-indol-3'-il)-etil)-pivalamida (252):**

**Rendimento:** 45 % (67,5 mg; 0,184 mmol), sólido alaranjado.

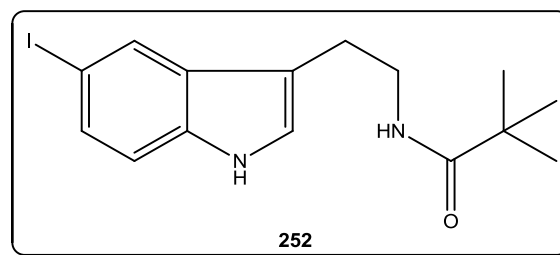
**p.f. :** 105-107 °C [AcOEt/*n*-hexano (1:1)].

**IV (KBr) :** 3419, 3258, 2961, 2866, 1640, 1521, 1457, 1395, 1365, 1279, 1225, 1207, 1095, 1041, 933, 876, 793, 749, 633 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sup>6</sup>) δ<sub>H</sub>:** 1,06 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2,77 (2H, t, *J*= 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,26 (2H, q, *J*= 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>-NH), 7,13 (1H, s, ArH), 7,19 (1H, d, *J*= 8,4 Hz, ArH), 7,29-7,31 (1H, d, *J*= 8,4 Hz, ArH), 7,53 (1H, sl, NH<sub>amida</sub>, troca com D<sub>2</sub>O), 7,89 (1H, s, ArH), 10,98 (1, s, NH<sub>indole</sub>, troca com D<sub>2</sub>O) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sup>6</sup>) δ<sub>C</sub>:** 24,86, 27,43, 37,92, 39,49, 81,92, 111,65, 113,83, 123,85, 126,80, 128,69, 130,18, 135,20, 177,20 ppm.

**Anal.** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>IN<sub>2</sub>O: C, 48,66; H, 5,17; N, 7,57. Determinado: C, 48,60; H, 5,21; N, 7,49.



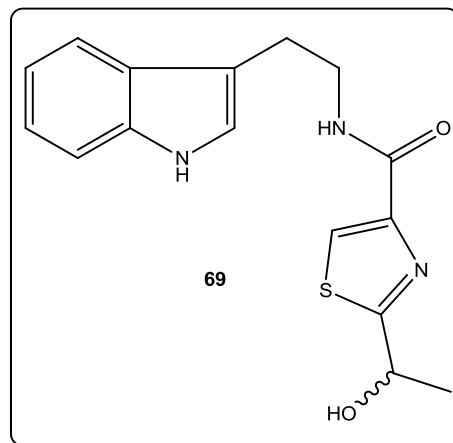
### III.2.3.7. Reacção de Oxidação da Bacilamida- Síntese da (±)-Bacilamida B (69)<sup>89</sup>

A uma solução de bacilamida (**68**) (5 mg; 0,016 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), em agitação e atmosfera inerte, foram adicionados 2,0 equivalentes de NaH. Após 2 horas de reacção verificou-se por t.l.c. (sílica, acetato de etilo/*n*-hexano, 1:1), o consumo total do material de partida. Evaporou-se o solvente à secura e o crude foi purificado por p.t.l.c. (sílica, acetato de etilo/*n*-hexano, 1:1), obtendo-se a (±)-Bacilamida B (**69**) com um rendimento de 83% (4,1 mg; 0,013 mmol).

**IV (KBr)** : 3360 (br), 2924, 1651, 1556, 1492, 1456, 1188, 1108, 1020, 1008  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 1,46 (3H, d,  $J=6,2$  Hz,  $\text{C(OH)CH}_3$ ), 2,92 (2H, t,  $J=7,2$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,52 (2H, dd,  $J=6,4$  Hz,  $J=7,2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4,93 (1H, dq,  $J=5,2$  Hz,  $J=6,4$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 6,23 (1H, sl,  $\text{OH}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 6,96 (1H, t,  $J=7,6$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7,05 (1H, t,  $J=7,6$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7,16 (1H, s,  $\text{ArH}$ ), 7,32 (1H, d,  $J=7,6$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7,59 (1H, d,  $J=7,6$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 8,12 (1H, s,  $\text{CHS}$ ), 8,34 (1H, sl,  $\text{NH-C=O}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10,80 (1H, s,  $\text{NH}_{\text{indole}}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

**EM-IC  $m/z$ :** 315,1036 [ $\text{M}^+$ ].





### III.3. Preparação de Sistemas para Estudo de Reacções de Rearranjos Sigmatrópicos [3,3']

#### III.3.1. Síntese de dióximas a partir de dicetonas-1,3 cíclicas

##### III.3.1.1. Síntese de ciclo-hexan-1,3-dióxima (258)<sup>184</sup>

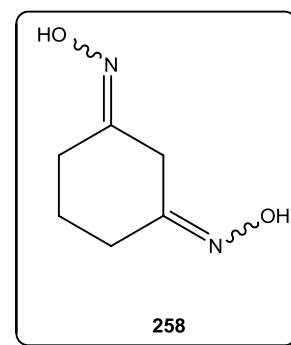
A uma solução em etanol (12 mL) de hidrocloreto de hidroxilamina (0,75 g; 11,3 mmol; 2,1 equiv.) e  $\text{NaHCO}_3$  (1,13 g, 13,5 mmol; 2,5 equiv.) adicionou-se ciclohexan-1,3-diona (0,50 mg; 5,4 mmol). A mistura foi colocada a refluxo e a evolução da reacção foi seguida por t.l.c. (sílica, AcOEt). Ao fim de 5 horas a reacção estava completa. A mistura reaccional foi então filtrada e o sólido branco formado lavado com EtOH frio. O crude foi submetido a coluna cromatográfica (sílica, AcOEt), obtendo-se a **ciclo-hexan-1,3-dióxima (258)**, com um rendimento de 70% (0,60 g; 4,27 mmol).

**p.f.:** 154-156 °C (AcOEt) [p.f. lit.:<sup>186</sup> 155-156 °C].

**I.V. (KBr)** :<sup>184</sup> 3196, 2892, 1660, 1476, 1335, 1291, 1251, 1195, 1068, 1042, 995, 959, 893, 802, 613, 616  $\text{cm}^{-1}$ .

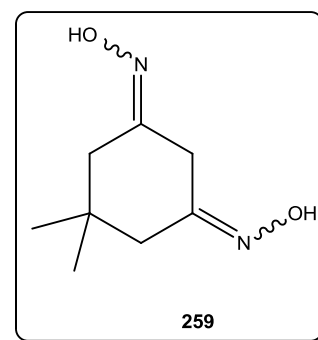
**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO- $d_6$ )**  $\delta_{\text{H}}$ :<sup>194</sup> 1,57-1,68 (5H, m, 5- $\text{CH}_2$ ), 2,24 (4H, t,  $J=5,8$  Hz,  $J=6,3$  Hz, 4- and 6- $\text{CH}_2$ ), 2,30 (4H, t,  $J=6,0$  Hz,  $J=6,2$  Hz, 4- and 6- $\text{CH}_2$ ), 2,39 (4H, t,  $J=6,2$  Hz,  $J=6,3$  Hz, 4- and 6- $\text{CH}_2$ ), 2,99 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,20 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,43 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 10,401 (1 H, s, OH), 10,406 (1 H, s, OH), 10,43 (1 H, s, OH) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO- $d_6$ )**  $\delta_{\text{C}}$ :<sup>194</sup> 18,87, 21,81, 23,30, 23,96, 24,33, 29,86, 30,03, 30,57, 34,78, 153,20, 154,07, 154,24, 154,79 ppm.



##### III.3.1.2. Síntese de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-dióxima (259)<sup>184</sup>

A uma solução em etanol (4 mL) de hidrocloreto de hidroxilamina (0,14 g; 2,1 mmol; 2,1 equiv.) e  $\text{NaHCO}_3$  (0,21 g; 2,5 mmol; 2,5 equiv.) adicionou-se 5,5-dimetil-ciclohexan-1,3-diona (0,14 g; 1 mmol). A mistura foi colocada a refluxo e a evolução da reacção foi seguida por t.l.c. (sílica, AcOEt). Ao fim de 24 horas a reacção estava completa. A mistura reaccional foi então filtrada e o sólido branco formado lavado com EtOH frio. O crude foi recristalizado de etanol,



obtendo-se a **5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-dióxima (259)** com um rendimento de 98% (0,17 g; 0,98 mmol).

**p.f.:** 165-167 °C (EtOH) [p.f. lit.:<sup>184</sup> 166-167 °C (EtOH)].

**I.V. (KBr)** : 3219, 2961, 2829, 1654, 1465, 1369, 1334, 1270, 1191, 1133, 1016, 974, 922, 881, 830, 770, 688, 627 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sup>6</sup>)**  $\delta_H$ : 0,85 (18H, s, CH<sub>3</sub>), 2,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2,13 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 2,36 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 2,85 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,15 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,37 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,38 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 10,36 (1 H, s, OH), 10,39 (1 H, s, OH), 10,42 (2 H, s, OH), 10,45 (2H, s, OH) ppm.

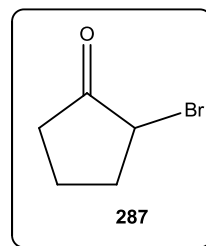
### III.3.2. Síntese de dióximas a partir de dicetonas-1,2 cíclicas

#### III.3.2.1. Síntese de 2-bromo-ciclopentanona (287)<sup>195</sup>

A uma solução de ciclopentanona (2,0 mL; 22,6 mmol) em Et<sub>2</sub>O seco (22 mL) adicionou-se NBS (4,2 g; 24 mmol; 2,1 equiv.), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com vigorosa agitação. Adicionou-se então NH<sub>4</sub>OAc (0,20 g; 2,3 mmol; 0,1 equiv.) e a mistura foi deixada à temperatura ambiente. Ao fim de 1 hora verificou-se por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1) que havia consumo total do material de partida. A mistura foi então arrefecida em banho-de-gelo e em seguida filtrada em Buchner, lavando o sólido obtido com Et<sub>2</sub>O (10 mL). O filtrado foi concentrado, obtendo-se um resíduo de cor laranja-escuro, que após purificação por p.t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1) permitiu obter a **2-bromo-ciclopentanona (287)** com um rendimento de 80% (2,92 g; 18,1 mmol), na forma de um óleo laranja-escuro.

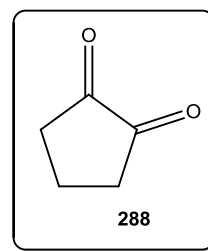
**I.V. (KBr)** : 2961, 1736, 1441, 1404, 1291, 1237, 1163, 1002, 935, 789, 745 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$ : 2,02 (2H, quint., *J*= 6,1 Hz, 4-CH<sub>2</sub>), 2,28 (2H, t, *J*= 6,4 Hz, 5-CH<sub>2</sub>), 2,87 (2H, t, *J*= 6,8 Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 4,65 (1H, m, 2-CH) ppm.



#### III.3.2.2. Síntese de 1,2-ciclopentadiona (288)<sup>196</sup>

Uma dispersão de 2-bromo-ciclopentanona (**287**) (2,80 g; 17,3 mmol) em H<sub>2</sub>O (16 mL) foi aquecida, com vigorosa agitação, a 98°C até completa dissolução. Adicionou-se então, durante 5 minutos, uma solução de FeCl<sub>3</sub> (4.0 g) em H<sub>2</sub>O quente (5.0 mL). A temperatura foi mantida durante 10 minutos, após os quais a mistura reaccional foi colocada a 40°C. Adicionou-se então (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> até total saturação, extraindo-se várias vezes de seguida com Et<sub>2</sub>O (6x mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas. O resíduo obtido foi então destilado a pressão reduzida (2,1 mm Hg), a uma temperatura de 48-50 °C, obtendo-se a 1,2-ciclopentadiona (**288**) na forma de prismas amarelos e com um rendimento de 66 % (1,12 g; 11,4 mmol).



**p.f.:** 55-56 °C (lit.:<sup>196</sup> 55-56 °C).

**I.V. (KBr)** :<sup>197</sup> 3319, 2974, 1710, 1655, 1405, 1277, 1236, 1144, 1099, 1014, 996, 958, 910, 785, 645 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>:**<sup>198</sup> 2,11-2,64 (4H, m, 4-CH<sub>2</sub> e 5-CH<sub>2</sub>), 6,20 (1H, sl, OH), 6,56 (1H, t, J=6,0 Hz, 3-CH) ppm.

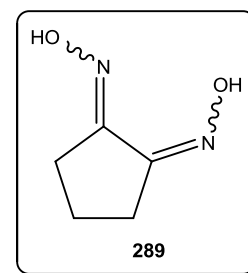
### III.3.2.3. Síntese da dióxima de 1,2-ciclopentadiona (**289**)

A uma solução em etanol (15 mL) de 1,2-ciclopentadiona (**288**) (0,98 g; 10 mmol) adicionou-se hidrocloreto de hidroxilamina (1,46 g; 21 mmol; 2,1 equiv.) e NaHCO<sub>3</sub> (2,10 g, 25 mmol; 2,5 equiv.). A mistura foi colocada a refluxo e a evolução da reacção foi seguida por t.l.c. (sílica, AcOEt). Ao fim de 4 horas a reacção estava completa. A mistura reaccional foi então filtrada e o sólido branco formado lavado com EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 (8 mL). O filtrado foi evaporado à secura, obtendo-se um sólido amarelo viscoso que, recristalizado com EtOH permitiu obter a **dióxima de 1,2-ciclopentadiona** (**289**), com um rendimento de 90% (1,15 g; 9,0 mmol).

**p.f.:** 206-207 °C (EtOH) [p.f. lit.:<sup>199</sup> 207 °C].

**I.V. (KBr)** :<sup>199</sup> 3390, 1606, 1416, 1385, 1281, 1105, 993, 928, 829, 713, 643 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>:** 1,72 (2H, quint., J=8,0 Hz, 4-CH<sub>2</sub>), 2,49 (4H, t, J=8,3 Hz, 3-CH<sub>2</sub> e 5-CH<sub>2</sub>), 1,17 (2H, s, OH) ppm.



### III.3.3. Síntese de compostos para rearranjo a partir de dióximas

#### III.3.3.1. Síntese de 3-(*N*-benzoil-*N*-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (**261**)

Adicionou-se, a uma solução de dióxima de ciclohexan-1,3-diona (**258**) (0,142 g; 1,0 mmol)

em THF destilado e seco (3,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação vigorosa e à temperatura ambiente,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,17 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente cloreto de benzoílo (0,12 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 2 horas verificou-se, por t.l.c. (sílica, AcOEt/n-hexano 1:1, pulverização com solução de Draggendorf), o consumo total do material de partida com formação do produto. Após remoção do sal da amina em funil de Hirsch e lavagem com THF (3 mL), o produto precipitou. Lavagem com AcOEt e posterior recristalização em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /n-hexano (1:1) permitiu obter com um rendimento de 73 % (0,331 g; 0,1 mmol) o **3-(*N*-benzoil-*N*-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-benzoíl)-óxima (261)** na forma de cristais incolores.

**p.f.:** 177 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /n-hexano).

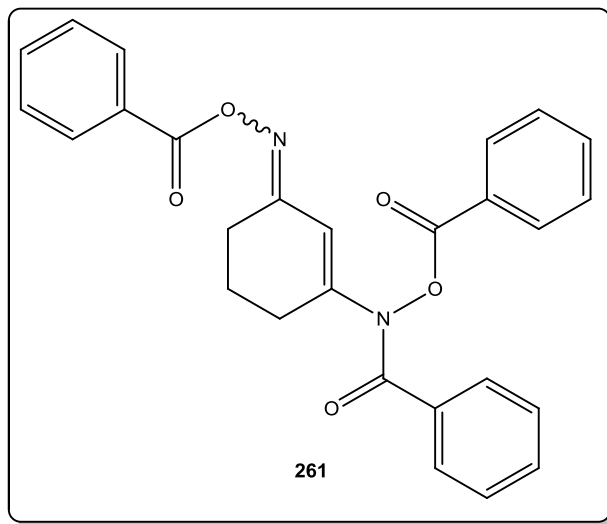
**I.V. (KBr)** : 3063, 2957, 1769, 1733, 1694, 1607, 1451, 1333, 1285, 1238, 1063, 1082, 1014, 848, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$ : 2,01 (2H, quint.,  $J = 6,1$  Hz, 5- $\text{CH}_2$ ), 2,65 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,87 (2H, t,  $J = 5,6$  Hz, 6- $\text{CH}_2$ ), 6,63 (1H, s, 2-CH), 7,19 (2 H, t,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 7,36 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz, ArH), 7,45 (5 H, m, ArH), 7,71 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, ArH), 7,75 (2H, d,  $J = 7,5$  Hz, ArH), 7,99 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$ : 22,09, 27,56, 28,31, 102,12, 125,66, 128,26 (4C), 128,37 (2C), 128,97 (2C), 129,25 (2C), 129,56 (2C), 129,94 (2C), 132,02, 132,84, 133,23, 134,75, 151,40, 160,21, 163,57, 163,72, 168,16 ppm.

**EM-IC m/z:** 454 (14) [ $\text{M}^+$ ], 334 (6), 226 (20), 122 (100), 105 (10).

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 71,35; H, 4,88; N, 6,16; O, 17,60. Determinado: C, 71,10; H, 5,17; N, 6,42.



### III.3.3.2. Síntese de 5,5-dimetil-3-(*N*-benzoil-*N*-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-benzoíl)-óxima (262)

Adicionou-se, a uma solução de dióxima de 5,5-dimetil-ciclohexan-1,3-diona (**259**) (0,170 g; 1,0 mmol) em THF destilado e seco (3,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação vigorosa e à temperatura ambiente,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,52 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente cloreto de benzoílo (0,35 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 1 hora verificou-se, por t.l.c. (sílica, AcOEt/n-hexano 1:1, pulverização com solução de Draggendorf), o consumo total do material de partida com formação do produto. Após remoção do sal da amina em funil de Hirsch e lavagem com THF (3 mL), o produto precipitou. Lavagem com AcOEt e

posterior recristalização em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$  (1:1) permitiu obter com um rendimento de 80% (0,31 g; 0,8 mmol) os isómeros (*E,E*) e (*E,Z*)/(*Z,E*) de **5,5-dimetil-3-(*N*-benzoil-*N*-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (262)** na forma de cristais incolores.

**p.f.:** 184 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$ ).

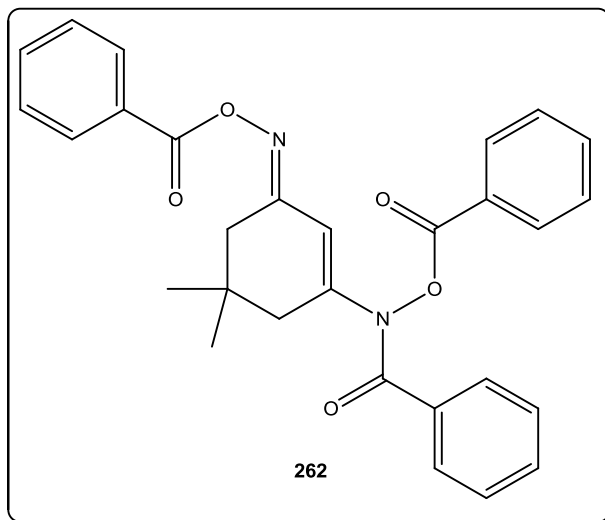
**I.V. (KBr)** : 3061, 2962, 1770, 1732, 1697, 1598, 1450, 1345, 1287, 1253, 1174, 1082, 1023, 898, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 1,12 (6H, s, 5- $\text{CH}_3$ ), 1,16 (3H, s, 5- $\text{CH}_3$ ), 2,45 (2H, s, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,70 (2H, s, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,76 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 2,85 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 6,61 (1H, s, 2- $\text{CH}$ ), 7,20 (2 H, t,  $J=7,8$  Hz, ArH), 7,37 (2H, t,  $J=7,7$  Hz, ArH), 7,43-7,75 (5 H, m, ArH), 8,00 (2H, d,  $J=8,4$  Hz, ArH), 8,11 (2H, d,  $J=8,4$  Hz, ArH), 8,60 (2H, d,  $J=8,6$  Hz, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 28,44 (2C,  $\text{CH}_3$ ), 31,15 (C5), 37,50 (C4), 39,61 (C6), 102,19, 125,60, 128,28 (4C), 128,40 (2C), 128,96 (2C), 129,20 (2C), 129,59 (2C), 129,98 (2C), 132,12, 132,81, 133,29, 134,78, 151,47, 160,26, 163,55, 163,78, 168,19 ppm.

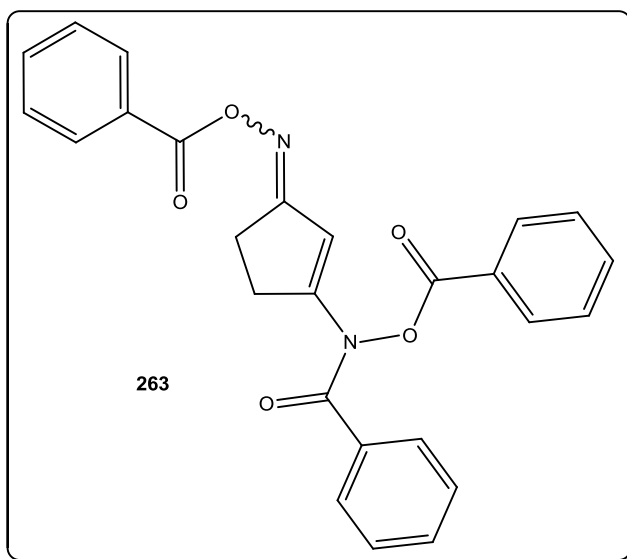
**EM-IE  $m/z$ :** 482 ( $\text{M}^+$ ) (1), 149 (4), 122 (28), 105 (100), 78 (5), 77 (33), 76 (7), 51 (13).

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 72,18; H, 5,43; N, 5,81. Determinado: C, 72,20; H, 5,66; N, 5,94.



### III.3.3.3. Síntese de 3-(*N*-benzoil-*N*-benzoilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (263)

Adicionou-se, a uma solução de dióxima de ciclopentan-1,3-diona (**260**) (38,4 mg; 0,3 mmol) em THF destilado e seco (1,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação vigorosa e à temperatura ambiente,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (0,16 mL; 0,9 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente cloreto de benzoílo (0,12 mL; 0,9 mmol; 3,0 equiv.). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 1 hora verificou-se, por t.l.c. (sílica,  $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$  1:1, pulverização com solução de Draggendorf), o consumo total do material de partida com formação do produto.



Após remoção do sal da amina em funil de Hirsch e lavagem com THF (2 mL), o produto precipitou.

Lavagem com AcOEt e posterior recristalização em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$  (1:1) permitiu obter com um rendimento de 71 % (93 mg; 0,21 mmol) **3-(*N*-benzoil-*N*-benzoilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (263)** na forma de pó branco.

**p.f.:** 160-161 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$ ).

**I.V. (KBr) :** 3069, 2968, 1770, 1739, 1697, 1585, 1490, 1450, 1335, 1295, 1239, 1176, 1087, 1021, 998, 841, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,95 (2H, t,  $J=5,3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,08 (2H, sl,  $\text{CH}_2$ ), 6,55 (1H, s, 2-CH), 7,34-7,54 (9 H, m, ArH), 7,69 (4H, t,  $J=8,4$  Hz, ArH), 7,96 (2H, d,  $J=8,1$  Hz, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 26,23 (C4), 30,18 (C5), 104,26 (C2), 128,35 (3C), 129,02 (2C), 129,49 (2C), 129,99 (2C), 132,05 (2C), 132,88 (2C), 135,00 (2C), 157,68, 163,63, 163,98, 168,06 (C1), 170,51 ppm.

**EM-IE  $m/z$ :** 440 (5) ( $[\text{M}]^+$ ), 123 (4), 122 (38), 105 (100), 78 (4), 77 (47), 50 (14).

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 70,90; H, 4,58; N, 6,36. Determinado: C, 70,96; H, 4,64; N, 6,41.

### III.3.3.4. Síntese de 3-(*N*-acetil-*N*-acetóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (264)

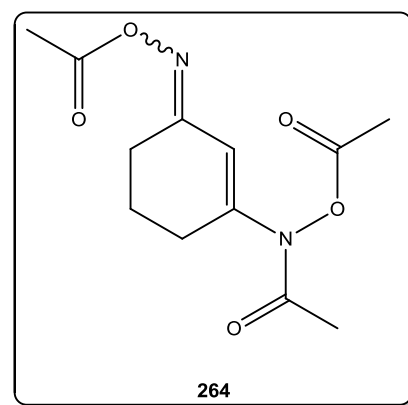
Adicionou-se, a uma solução de dióxima de ciclohexan-1,3-diona (**258**) (0,142 g; 1,0 mmol) em THF destilado e seco (3,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação vigorosa e à temperatura ambiente,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,52 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente cloreto de acetilo (0,21 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 1 hora verificou-se, por t.l.c. (sílica, AcOEt/ $n\text{-hexano}$  1:1, pulverização com solução de Dragendorff), o consumo total do material de partida com formação do produto. Após remoção do sal da amina em funil de Hirsch e lavagem com THF (3 mL), o produto precipitou. Lavagem com AcOEt e posterior recristalização em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$  (1:1) permitiu obter uma mistura das formas *syn*- e *anti*- de **3-(*N*-acetil-*N*-acetóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (264)** na óleo incolor e rendimento de 87 % (0,23 g; 0,87 mmol).

**I.V. (KBr) :** 2934, 1801, 1764, 1707, 1610, 1429, 1370, 1329, 1273, 1205, 1169, 1072, 1003, 930, 869, 609  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 1,86 (2H, quint.,  $J=6,4$  Hz, 5- $\text{CH}_2$ ), 1,92 (2H, quint.,  $J=6,4$  Hz, 5- $\text{CH}_2$ ), 2,10 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,17 (6H, s, 2x  $\text{CH}_3$ ), 2,21 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,27 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,30 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,52 (2H, t,  $J=6,4$  Hz, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,64 (2H, t,  $J=6,5$  Hz, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,73 (2H, t,  $J=5,9$  Hz, 6- $\text{CH}_2$ ), 2,78 (2H, t,  $J=5,9$  Hz, 6- $\text{CH}_2$ ), 6,04 (1H, s, 2-CH), 6,59 (1H, s, 2-CH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 22,31, 27,62, 28,06, 32,00, 40,45, 41,55, 102,18, 149,09, 159,02, 167,59, 168,50, 168,64 ppm.

**EM-IE  $m/z$ :** 268 ( $\text{M}^+$ ) (11), 226 (91), 184 (26), 142 (27), 124 (62), 94 (15), 80 (17), 60 (100).



**Anal.** Calculado para  $C_{12}H_{26}N_2O_5$ : C, 53,73; H, 6,01; N, 10,44. Determinado: C, 54,00; H, 6,19; N, 10,16.

### III.3.3.5. Síntese de 5,5-dimetil-3-(*N*-acetil-*N*-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (265)

Adicionou-se, a uma solução de dióxima de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-diona (**259**) (0,17 g; 1,0 mmol) em THF destilado e seco (3,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação vigorosa e à temperatura ambiente,  $iPr_2NEt$  (0,52 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente cloreto de acetilo (0,21 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 1 hora verificou-se, por t.l.c. (sílica,  $AcOEt/n$ -hexano 1:1, pulverização com solução de Draggendorf), o consumo total do material de partida com formação do produto. Após remoção do sal da amina em funil de Hirsch e lavagem com THF (3 mL), evaporou-se a fase orgânica; o crude foi submetido a purificação por coluna cromatográfica, permitindo obter uma mistura das formas *syn*- e *anti*- de **5,5-dimetil-3-(*N*-acetil-*N*-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (265)** como um óleo amarelo-pálido com rendimento de 90% (267 mg; 0.9 mmol).

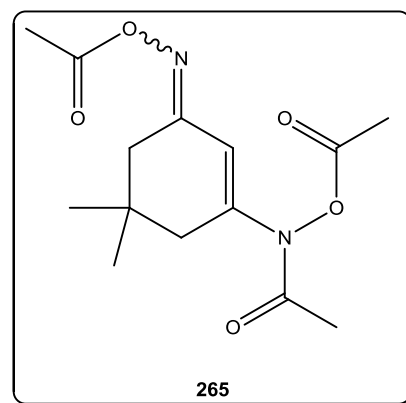
**I.V. (KBr)** : 3017, 2960, 1803, 1762, 1707, 1613, 1469, 1429, 1370, 1339, 1285, 1264, 1204, 1067, 1002, 971, 934, 862, 755, 652, 610  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta_H$ :** 1,02 (6H, s, 5- $CH_3$ ), 2,12 (3H, s,  $CH_3$ ), 2,16 (3H, s,  $CH_3$ ), 2,29 (3H, s,  $CH_3$ ), 2,30 (2H, s, 4- $CH_2$ ), 2,55 (2H, s, 6- $CH_2$ ), 6,55 (1H, s, 2-CH) ppm.

**$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta_C$ :** 18,20, 19,64, 22,31, 27,62, 28,06, 32,00, 40,45, 41,55, 101,78, 148,98, 158,98, 167,50, 168,51, 168,62 ppm.

**EM-IE  $m/z$ :** 296 ( $M^+$ )(11), 281 (9), 254 (100), 225 (12), 170 (15), 152 (69), 135 (38), 60 (50).

**Anal.** Calculado para  $C_{14}H_{20}N_2O_5$ : C, 56,75; H, 6,80; N, 9,45. Determinado: C, 56,61; H, 6,87; N, 9,04.



### III.3.3.6. Síntese de *E*-3-(*N*-acetil-*N*-acetilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (266a) e *Z*-3-(*N*-acetil-*N*-acetilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (266b)

Adicionou-se, a uma solução de dióxima de ciclo-pentan-1,3-diona **260** (35,5 mg; 0,3 mmol) em THF destilado e seco (2,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação vigorosa e à

temperatura ambiente,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,16 mL; 0,9 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente cloreto de acetilo (0,12 mL; 0,9 mmol; 3,0 equiv.). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 3 horas verificou-se, por t.l.c. (sílica, AcOEt/n-hexano 1:1, 3 eluições, pulverização com solução de Draggendorf), o consumo total do material de partida com formação do produto. Após remoção do sal da amina em funil de Hirsch e lavagem com THF (2 mL), a solução foi concentrada e o crude obtido separado por p.t.l.c. (sílica, AcOEt/n-hexano 1:1, 2 eluições). Obtiveram-se assim, sob a forma de óleos amarelo-pálidos, **E-3-(N-acetil-N-acetilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(O-acetil)-óxima (266a)** e **Z-3-(N-acetil-N-acetilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(O-acetil)-óxima (266b)**, com um rendimento de 36 % (25,3 mg; 0,1 mmol) e 40 % (28,3 mg; 0,11 mmol).

**E-3-(N-acetil-N-acetilóxi)-ciclopent-2-en-1-(O-acetil)-oxima (266a):**

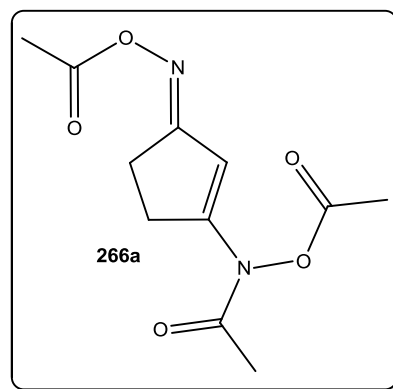
**I.V. (KBr)** : 2934, 1803, 1761, 1716, 1626, 1583, 1424, 1370, 1292, 1200, 1167, 1077, 1005, 937, 850  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,14 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,77 (2H, t,  $J=5,6$  Hz,  $4\text{-CH}_2$ ), 2,99 (2H, sl,  $5\text{-CH}_2$ ), 6,22 (1H, s,  $2\text{-CH}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 18,03, 19,58, 21,63, 26,00, 29,94, 102,89, 156,64, 167,46, 168,53, 168,95, 169,53 ppm.

**EM-IE m/z:** 254 (8) [ $\text{M}^+$ ], 212 (68), 191 (27), 170 (46), 128 (96), 112 (36), 96 (52), 60 (100).

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 51,97; H, 5,55; N, 11,02. Determinado: C, 52,09; H, 5,40; N, 10,91.



**Z-3-(N-acetil-N-acetilóxi)-ciclopent-2-en-1-(O-acetil)-oxima (266b):**

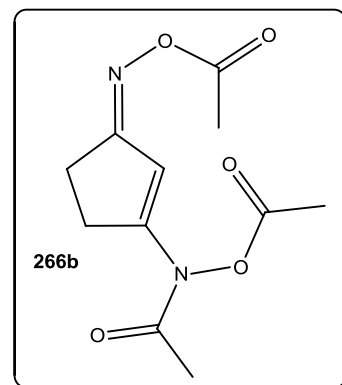
**I.V. (KBr)** : 2935, 1802, 1759, 1713, 1620, 1594, 1435, 1371, 1285, 1216, 1167, 1074, 1003, 939, 887, 846, 724, 611  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,13 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,29 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,83 (2H, t,  $J=5,4$  Hz,  $4\text{-CH}_2$ ), 3,13 (2H, tl,  $J=4,6$  Hz,  $5\text{-CH}_2$ ), 5,78 (1H, s,  $2\text{-CH}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 17,99, 19,50, 21,56, 26,04, 31,04, 106,02, 155,64, 167,39, 168,28, 168,69, 171,85 ppm.

**EM-IE m/z:** 254 (4) [ $\text{M}^+$ ], 212 (42), 191 (100), 170 (20), 128 (56), 112 (23), 96 (31), 60 (43).

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 51,97; H, 5,55; N, 11,02. Determinado: C, 52,15; H, 5,62; N,





10,94.

### III.3.3.7. Síntese de 3-[*N*-(*p*-toluenossulfonil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (267)

Adicionou-se, a uma solução de dióxima de ciclo-hexan-1,3-diona (**258**) (0,14 g; 1,0 mmol) em THF destilado e seco (3,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação vigorosa e à temperatura ambiente,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,52 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente uma solução de cloreto de tosilo (0,57 g; 3,0 mmol; 3,0 equiv.) em THF seco e destilado (2,0 mL). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 2 horas verificou-se, por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1: 1, pulverização com solução de Draggendorf), o consumo total do material de partida com formação do produto. Após remoção do sal da amina em funil de Hirsch e lavagem com THF (5 mL), o produto precipitou. Lavagem com AcOEt e posterior recristalização em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*n*-hexano (1:1) permitiu obter a 3-[*N*-(*p*-toluenossulfonil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (**267**) como cristais incolores com um rendimento de 98% (0,29 g; 0,98 mmol).

**p.f.:** 145-146 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*n*-hexano).

**I.V. (KBr) :** 3476, 3386, 2962, 2360, 1624, 1587, 1552, 1351, 1191, 1180, 886, 808, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

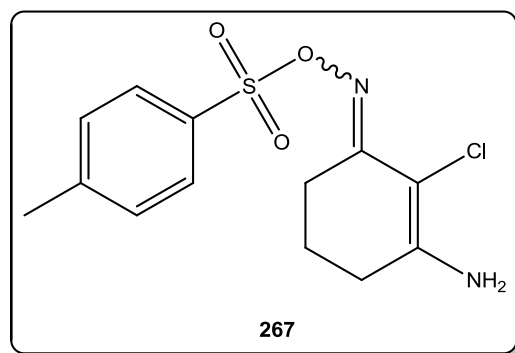
**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 1,78 (2H, quint,  $J = 6,3$  Hz, 5- $\text{CH}_2$ ), 2,33 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,43 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,70 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz, 6- $\text{CH}_2$ ), 4,67 (2H, sl,  $\text{NH}_2$ ), 7,32 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 7,93 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 19,51, 21,65, 24,95, 28,91, 94,01, 129,12 (2C), 129,28 (2C), 132,86, 144,56, 150,44, 161,07 ppm.

**EM-IE  $m/z$ :** 155 (39), 142 (12), 127 (21), 99 (28), 97 (32), 91 (100), 71 (65), 57 (73).

**EMAR-IE  $m/z$ :**  $[M^+] = 314,0518$  (calculado:  $[M^+] = 314,0492$ ).

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ : C, 49,60; H, 4,80; N, 8,90; Cl, 11,26; S, 10,19. Determinado: C, 50,01; H, 5,08; N, 8,72; S, 10,26.



### III.3.3.8. Síntese de 5,5-dimetil-3-[*N*-(*p*-toluenossulfonil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (268)

Adicionou-se, a uma solução de dióxima de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-diona (**259**) (17,0 mg; 0,1 mmol) em THF destilado e seco (2,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação

vigorosa e à temperatura ambiente,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,05 mL; 0,3 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente uma solução de cloreto de tosilo (57,2 mg; 0,3 mmol; 3,0 equiv.) em THF seco e destilado (1,0 mL). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 12 horas verificou-se, por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1: 1, pulverização com solução de Draggendorf), o consumo total do material de partida com formação do produto. Após remoção do sal da amina em funil de Hirsch e lavagem com THF (1 mL), o produto precipitou. Lavagem com AcOEt e posterior recristalização em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*n*-hexano (1:1) permitiu obter a **5,5-dimetil-3-[*N*-(*p*-toluenossulfonil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (268)** como cristais incolores com um rendimento de 74 % (24 mg; 0,074 mmol).

**p.f.:** 148-150 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*n*-hexano).

**I.V. (KBr) :** 3472, 3371, 3203, 2960, 1633, 1595, 1469, 1359, 1278, 1190, 1176, 1122, 1094, 1034, 1010, 911, 865, 816, 732, 704, 678, 654  $\text{cm}^{-1}$ .

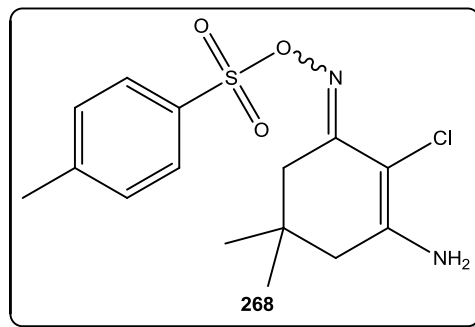
**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 0,99 (6H, s, 5- $\text{CH}_3$ ), 2,16 (2H, s, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,42 (3H, s, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2,51 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 4,64 (2H, sl,  $\text{NH}_2$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7,31 (2H, d,  $J=8,1$  Hz, ArH), 7,91 (2H, d,  $J=8,2$  Hz, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 21,62, 27,95 (2C), 38,12, 42,48, 92,77, 129,06 (2C), 129,26 (2C), 132,81, 144,53, 148,56, 160,73 ppm.

**EM-IE  $m/z$ :** 324 (1) ( $[\text{M}]^+$ , 316 (8), 197 (9), 191 (32), 113 (30), 99 (38), 85 (68), 71 (84), 57 (100).

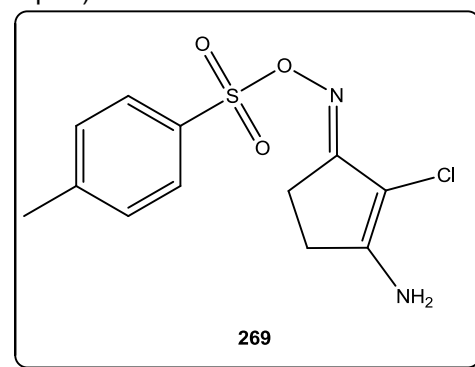
**EMAR-IE  $m/z$ :**  $[\text{M}^+] = 342,0616$  (calculado:  $[\text{M}^+] = 342,0805$ ).

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ : C, 52,55; H, 5,59; N, 8,17; Cl, 10,34; S, 9,35. Determinado: C, 52,67; H, 5,39; N, 8,32; S, 9,49.



### III.3.3.9. Síntese de 5,5-dimetil-3-[*N*-(*p*-toluenossulfonil)]-ciclo-pent-2-en-2-hidróxi-1-óxima (269)

Adicionou-se, a uma solução de dióxima de ciclo-pentan-1,3-diona (**260**) (12,8 mg; 0,1 mmol) em THF destilado e seco (1,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação vigorosa e à temperatura ambiente,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,05 mL; 0,3 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente uma solução de cloreto de tosilo (57,2 mg; 0,3 mmol; 3,0 equiv.) em THF seco e destilado (1,0 mL). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 12 horas verificou-se, por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1: 1, pulverização com solução de Draggendorf), o consumo total do material de partida com formação do produto. Após remoção do sal da amina em funil de Hirsch e lavagem com THF (1 mL), o produto precipitou. Lavagem com AcOEt e posterior



recristalização em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$  (1:1) permitiu obter a **3-[N-(*p*-toluenossulfonil)]-ciclo-pent-2-en-2-hidróxi-1-óxima (269)** como cristais castanhos-escuros com um rendimento de 73 % (20,9 mg; 0,074 mmol).

**p.f.:** 146-149 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$ ).

**I.V. (KBr)** : 3486, 3374, 3058, 2920, 1659, 1592, 1444, 1405, 1351, 1191, 1176, 1095, 866, 821, 714, 665  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 2,25 (3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,54 (2H, t,  $J=5,3$ , 4-CH<sub>2</sub>), 2,81 (2H, t,  $J=5,4$ , 5-CH<sub>2</sub>), 4,83 (2H, sl, NH, troca com D<sub>2</sub>O), 7,32 (2H, d,  $J=8,1$  Hz, ArH), 7,89 (2H, d,  $J=8,24$  Hz, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 21,64, 24,75, 27,49, 93,50, 128,88 (2C), 129,39 (2C), 144,54, 158,80, 170,18 ppm.

**EM-IE m/z:** 300 (4) [ $\text{M}^+$ ], 262 (6), 189 (12), 155 (42), 146 (29), 117 (23), 91 (100), 65 (22).

**EMAR-IE m/z:** [ $\text{M}^+$ ] = 300,0331 (calculado: [ $\text{M}^+$ ] = 300,0335).

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ : C, 47,92; H, 4,36; N, 9,31; Cl, 11,79; S, 10,66. Determinado: C, 48,08; H, 4,28; N, 9,36; S, 11,57.

### III.3.3.10. Síntese de 3-[N-(dietilfosforil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (270)

Adicionou-se, a uma solução de ciclo-hexan-1,3-dióxima (**258**) (0,14 g; 1,0 mmol) em THF destilado e seco (5,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação vigorosa e à temperatura ambiente,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,52 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente uma solução de clorofosfato de dietilo (0,44 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 6,5 horas verificou-se, por t.l.c. (sílica, AcOEt/ $n\text{-hexano}$  1: 1, pulverização com revelador de óximas), o consumo total do material de partida com formação do produto. O sal da amina foi separado por filtração em funil de Hirsch e foi lavado com THF (1,5 mL). A solução orgânica foi concentrada e o crude amarelo-acastanhado resultante foi separado por p.t.l.c (sílica; AcOEt/ $n\text{-hexano}$ , 1:1, 2 eluições). O produto, **3-[N-(dietilfosforil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (270)**, foi obtido como um óleo amarelo-escuro com um rendimento de 60 % (0,17 g; 0,60 mmol).

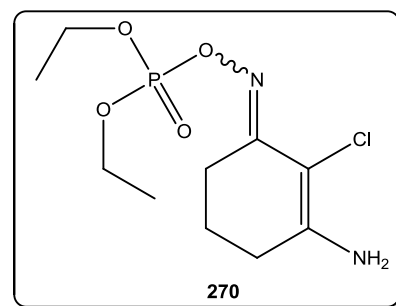
**I.V. (NaCl)** : 3331, 3226, 2964, 1630, 1608, 1560, 1432, 1418, 1373, 1361, 1349, 1250 (P=O), 1166 (P-OEt), 1031 (P-O), 928, 849, 741, 681  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 1,38 (6H, t,  $J=7,1$  Hz, 2xCH<sub>3</sub>), 2,24 (2H, t,  $J=6,3$  Hz, 4-CH<sub>2</sub>), 2,51 (2H, t,  $J=6,9$  Hz, 6-CH<sub>2</sub>), 2,76 (2H, quint.,  $J=6,4$  Hz, 5-CH<sub>2</sub>), 4,19-4,25 (4H, m, 2xCH<sub>2</sub>), 4,68 (2H, sl, NH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 14,28 (2C), 21,35, 29,87, 33,71, 58,54 (2C), 122,80, 128,5, 165,57 ppm.

**$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** -0,141 ppm.

**EMAR-IE m/z:** [ $\text{M}^+$ ] = 296,0671 (calculado: [ $\text{M}^+$ ] = 296,0693).



**Anal.** Calculado para  $C_{10}H_{18}ClN_2O_4P$ : C, 40,48; H, 6,12; N, 9,44; Cl, 11,95; P, 10,44. Determinado: C, 40,37; H, 6,22; N, 9,31.

### III.3.3.11. Síntese de 5,5-dimetil-3-[*N*-(dietilfosforil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (271)

Adicionou-se, a uma solução de 5,5-dimetil-ciclohexan-1,3-dióxima (**259**) (0,17 g; 1,0 mmol) em THF destilado e seco (5,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação vigorosa e à temperatura ambiente,  $iPr_2NEt$  (0,52 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente uma solução de clorofosfato de dietilo (0,44 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 5 horas verificou-se, por t.l.c. (sílica, AcOEt/n-hexano 1: 1, pulverização com revelador de óximas), o consumo total do material de partida com formação do produto. Após remoção do sal da amina em funil de Hirsch e lavagem com THF (1 mL), a solução foi concentrada e o crude obtido foi separado por p.t.l.c (sílica; AcOEt). O produto, **5,5-dimetil-3-[*N*-(dietilfosforil)]-ciclo-hex-2-en-2-hidróxi-1-óxima (271)**, foi obtido como um óleo amarelo-claro com um rendimento de 70 % (0,202 g; 0,70 mmol).

**I.V. (NaCl)** : 3326, 3208, 2961, 1633, 1600, 1557, 1470, 1386, 1367, 1258 (P=O), 1165 (P-OEt), 1034 (P-O), 927, 837, 749, 672  $cm^{-1}$ .

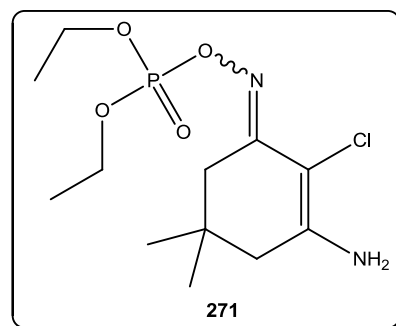
**$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )**  $\delta_H$ : 1,04 (6H, s,  $2 \times CH_3$ ), 1,36 (6H, t,  $J = 7,0$  Hz,  $2 \times CH_3$ ), 2,21 (2H, s, 4- $CH_2$ ), 2,59 (2H, s, 6- $CH_2$ ), 4,21-4,29 (4H, m,  $2 \times CH_2$ ), 4,56 (2H, sl,  $NH_2$ ) ppm.

**$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ )**  $\delta_C$ : 14,21 (2C), 19,70, 27,41, 27,56, 37,12, 46,51, 59,84 (2C), 124,65, 129,8, 166,75 ppm.

**$^{31}P$ -RMN ( $CDCl_3$ )**  $\delta_P$ : -0,137 ppm.

**EM-IE m/z**: 324 (8) ( $[M]^+$ ), 289 (3), 188 (3), 174 (14), 172 (48), 137 (53), 116 (62), 98 (100).

**Anal.** Calculado para  $C_{12}H_{22}ClN_2O_4P$ : C, 44,38; H, 6,83; N, 8,63; Cl, 10,92; P, 9,54. Determinado: C, 44,56; H, 6,69; N, 8,39.



### III.3.3.12. Síntese de 3-[*N*-(dietilfosforil)]-ciclo-pent-2-en-2-hidróxi-1-óxima (272)

Adicionou-se, a uma solução de ciclopentan-1,3-dióxima (**260**) (0,13 g; 1,0 mmol) em THF destilado e seco (3,0 mL), sob atmosfera inerte e ao abrigo da luz, com agitação vigorosa e à

temperatura ambiente,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,52 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). A mistura reaccional foi então colocada em banho de gelo, adicionando seguidamente uma solução de clorofosfato de dietilo (0,44 mL; 3,0 mmol; 3,0 equiv.). O banho-de-gelo foi removido e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente. Ao fim de 6 horas verificou-se, por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1: 1, revelação com spray de óximas), o consumo total do material de partida com formação do produto. O sal da amina foi separado por filtração em funil de Hirsch e foi lavado com THF (1.5 mL). A solução orgânica foi concentrada e o crude amarelado resultante foi separado por p.t.l.c (sílica; AcOEt/*n*-hexano, 1:1, 2 eluições). O produto, **3-[*N*-(dietilfosforil)]-ciclo-pent-2-en-2-hidróxi-1-óxima (272)**, foi obtido como um sólido com um rendimento de 81 % (0,214 g; 0,81 mmol).

**p.f.:** 134-135 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo)

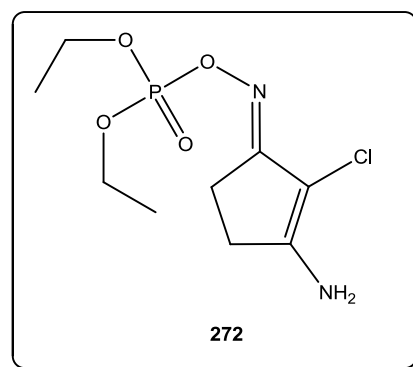
**I.V. (KBr)** : 3435, 3085, 2928, 1647, 1605, 1560, 1531, 1445, 1381, 1319, 1227 (P=O), 1177 (P-OEt), 1064, 996 (P-O), 947, 807, 753  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$ : 2,13 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,28 (2H, t,  $J=5,4$  Hz, 4- $\text{CH}_2$ ), 3,13 (2H, dl,  $J=4,6$  Hz, 5- $\text{CH}_2$ ), 4,10 (4H, q,  $J=5,6$  Hz, 2x $\text{CH}_2$ ), 5,78 (2H, sl,  $\text{NH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$ : 12,24, 16,27 (2C), 31,30, 58,47 (2C), 122,67, 129,8, 167,71 ppm.

**$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$ : -0,138 ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P}$ : C, 38,24; H, 5,71; N, 9,91; P, 10,96; Cl, 12,54. Determinado: C, 38,07; H, 5,64; N, 10,14.



### III.3.4. Rearranjos sigmatrópicos-[3,3]

#### III.3.4.1. Síntese de 3-(*N*-benzoil)-2-(*O*-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (273)

Uma solução em tolueno destilado e seco (1,0 mL) de 3-(*N*-benzoil-*N*-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (**261**) (5 mg; 0,01 mmol) foi colocada a refluxo e a evolução da reacção foi seguida por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1). Ao fim de 22 horas parou-se a reacção por se verificar decomposição do material de partida. O solvente foi evaporado e o crude separado por p.t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1). O produto, **3-(*N*-benzoil)-2-(*O*-benzoilóxi)-ciclohex-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (273)**, foi obtido com um rendimento de 75% (3,3 mg; 7,5  $\mu\text{mol}$ ).

**p.f.:** 165 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano).

**I.V. (KBr)** : 3419, 3067, 1750, 1689, 1645, 1599, 1480, 1374, 1240, 1115, 1085, 1063, 1044, 1021, 897, 708 cm<sup>-1</sup>.

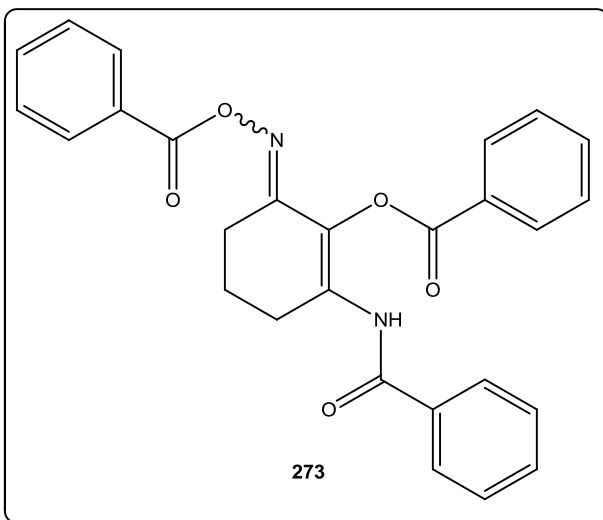
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>:** 1,99 (2H, quint., *J*= 6,0 Hz, 5-CH<sub>2</sub>), 2,92 (2H, t, *J*= 6,4 Hz, 4-CH<sub>2</sub>), 3,26 (2H, t, *J*= 6,0 Hz, 6-CH<sub>2</sub>), 7,39-7,68 (9H, m, ArH), 7,71 (2H, d, *J*= 7,3 Hz, ArH), 8,02 (2H, d, *J*= 7,2 Hz, ArH), 8,11 (1H, sl, NH), 8,24 (2H, d, *J*= 8,4 Hz, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>:** 20,24, 24,28, 25,99, 126,69, 127,15 (2C), 128,47 (2C), 128,74 (2C), 128,93 (2C), 129,16, 129,51 (2C), 130,57 (2C), 132,48, 133,14, 133,89, 134,02, 138,72, 157,81, 163,23, 164,42, 165,04 ppm.

**EM-IE m/z:** 314 (2), 210 (2), 122 (44), 105 (100), 104 (10), 78 (5), 77 (44), 51 (4).

**EMAR-IE m/z:** [M<sup>+</sup>] = 454,1543 (calculado: [M<sup>+</sup>] = 454,1529).

**Anal.** Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 71,35; H, 4,88; N, 6,16; O, 17,60. Determinado: C, 71,29; H, 4,97; N, 6,10.

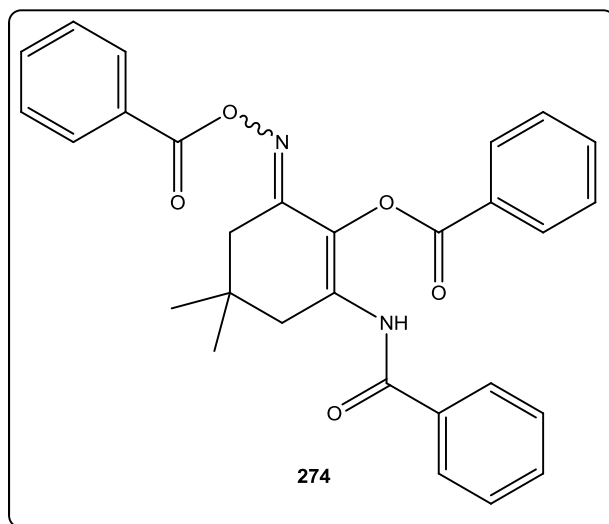


### III.3.4.2. Síntese de 5,5-dimetil-3-(*N*-benzoil)-2-(*O*-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (274)

Uma solução em tolueno destilado e seco (15 mL) de 5,5-dimetil-3-(*N*-benzoil-*N*-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (**262**) (0,15 g; 0,3 mmol) foi colocada a refluxo e a evolução da reacção foi seguida por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1). Ao fim de 26 horas parou-se a reacção por se verificar o consumo total do material de partida. O solvente foi evaporado e o crude separado por p.t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1). O produto, 5,5-dimetil-3-(*N*-benzoil)-2-(*O*-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (**274**), foi obtido com um rendimento de 85 % (0,128 g; 0,26 mmol) como um sólido branco.

**p.f.:** 168 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano).

**I.V. (KBr)** : 3299, 2959, 1813, 1746, 1651, 1601, 1508, 1483, 1451, 1370, 1260, 1118, 1081, 1060, 1023, 756, 701 cm<sup>-1</sup>.



**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 1,25 (6H, s, 5- $\text{CH}_3$ ), 2,78 (2H, s, 4- $\text{CH}_2$ ), 3,16 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 7,39-7,59 (8H, m, ArH), 7,65 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz, ArH), 7,71 (2H, d,  $J = 7,4$  Hz, ArH), 8,02 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz, ArH), 8,08 (1H, sl, NH, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,25 (2H, d,  $J = 7,4$  Hz, ArH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 28,41 (2C,  $\text{CH}_3$ ), 31,11 (C5), 37,51 (C4), 39,63 (C6), 126,49, 127,17 (2C), 128,51 (2C), 128,78 (2C), 128,95 (2C), 129,19, 129,56 (2C), 130,59 (2C), 132,51, 133,18, 133,82, 134,07, 136,41, 157,24, 163,27, 163,63, 165,03 ppm.

**EM-IE  $m/z$ :** 482 ( $\text{M}^+$ ) (2), 360 (3), 238 (18), 174 (5), 122 (21), 105 (100), 77 (45).

**EMAR-IE  $m/z$ :** [ $\text{M}^+$ ] = 482,0585 (calculado: [ $\text{M}^+$ ] = 482,1842).

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 72,18; H, 5,43; N, 5,81. Determinado: C, 72,26; H, 5,49; N, 5,88.

### III.3.4.3. Síntese de 3-(*N*-benzoil)-2-(*O*-benzoilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (275)

Uma solução em tolueno destilado e seco (3,0 mL) de 3-(*N*-benzoil-*N*-benzoilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (**263**) (15 mg; 0,034 mmol) foi colocada a refluxo e a evolução da reacção foi seguida por t.l.c. (sílica,  $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$  1:1). Ao fim de 54 horas parou-se a reacção por se verificar decomposição do material de partida. O solvente foi evaporado e o crude separado por p.t.l.c. (sílica,  $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$  1:1). O produto, 3-(*N*-benzoil)-2-(*O*-benzoilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (**275**), foi obtido com um rendimento de 60% (3 mg; 6  $\mu\text{mol}$ ).

**p.f.:** 143-145  $^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$ ).

**I.V. (KBr) :** 3261, 3064, 1744, 1693, 1656, 1514, 1485, 1382, 1259, 1177, 1121, 1041, 1020, 908, 704  $\text{cm}^{-1}$ .

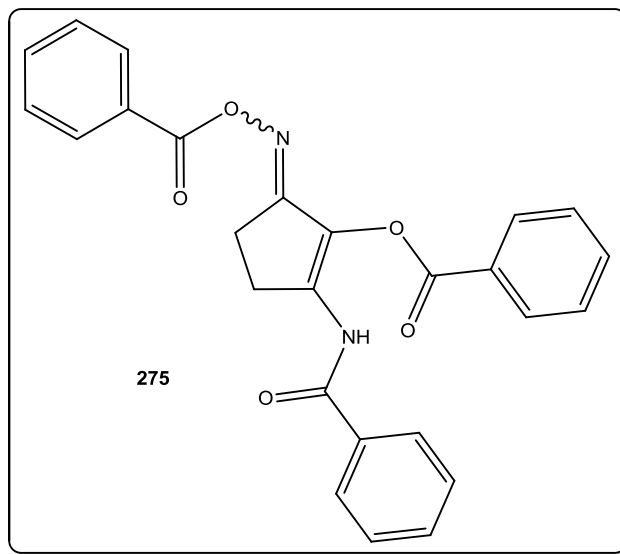
**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 3,08 (2H, quint.,  $J = 6,0$  Hz, 4- $\text{CH}_2$ ), 3,47 (2H, quint.,  $J = 6,4$  Hz, 5- $\text{CH}_2$ ), 7,45-7,67 (9H, m, ArH), 7,83 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz, ArH), 8,04 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz, ArH), 8,25 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz, ArH), 8,84 (1H, sl, NH, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 24,19 (C4), 26,80 (C5), 126,07 (C2), 127,40 (2C), 128,51 (2C), 128,78 (2C), 128,99 (2C), 129,55 (2C), 130,13, 130,90, 132,82, 133,16, 134,41, 143,52 (C3), 164,04, 164,72, 166,01 (C1), 170,00 ppm.

**EM-IE  $m/z$ :** 441 (18) ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 141 (18), 127 (21), 113 (28), 99 (32), 85 (64), 71 (82), 57 (100).

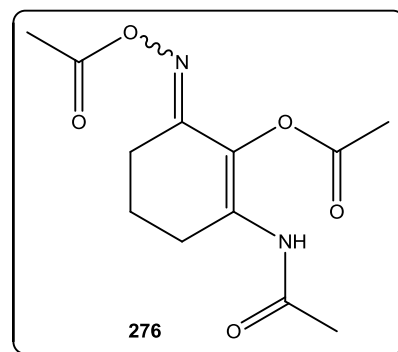
**EMAR-IE  $m/z$ :** [ $\text{M}^+$ ] = 440,2718 (calculado: [ $\text{M}^+$ ] = 440,1372).

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 70,90; H, 4,58; N, 6,36. Determinado: C, 70,96; H, 4,67; N, 6,37.



### III.3.4.4. Síntese de 3-(*N*-acetil)-2-(*O*-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (276)

Uma solução em tolueno destilado e seco (1,0 mL) de 3-(*N*-acetil-*N*-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (**264**) (26,8 mg; 1,0 mmol) foi colocada a refluxo e a evolução da reacção foi seguida por t.l.c. (sílica, AcOEt). Ao fim de 15 horas a reacção estava completa. O solvente foi evaporado e o crude separado por p.t.l.c. (sílica, AcOEt). O produto, **3-(*N*-acetil)-2-(*O*-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (276)**, foi obtido como um óleo com um rendimento de 95 % (25,5 mg; 0,95 mmol).



**I.V. (NaCl)** : 3400 (br), 2987, 2698, 1636 (br), 1466, 1394, 1181, 1133, 1068, 1021, 929  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 1,42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,44 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,51-1,56 (5H, m, 5- $\text{CH}_2$  and  $\text{CH}_3$ ), 3,05-3,11 (2H, m, 4- $\text{CH}_2$ ), 3,60-3,68 (2H, m, 6- $\text{CH}_2$ ), 11,20 (1H, sl,  $\text{NH}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 22,41, 27,60, 28,26, 31,87, 40,65, 42,09, 128,15, 149,19, 159,12, 167,58, 168,52, 168,69 ppm.

**EM-IE  $m/z$ :** 268 ( $\text{M}^+$ ) (20), 226 (87), 184 (20), 142 (33), 124 (58), 94 (16), 80 (19), 60 (100).

**EMAR-IE  $m/z$ :** [ $\text{M}^+$ ] = 268,1052 (calculado: [ $\text{M}^+$ ] = 268,1059).

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 53,73; H, 6,01; N, 10,44. Determinado: C, 53,94; H, 6,11; N, 10,27.

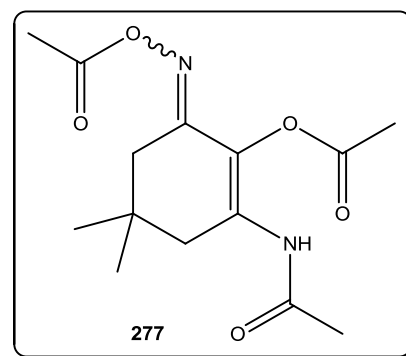
### III.3.4.5. Síntese do 5,5-dimetil-3-(*N*-acetil)-2-(*O*-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (277)

Uma solução em tolueno destilado e seco (1,0 mL) de 5,5-dimetil-3-(*N*-acetil-*N*-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (**265**) (74 mg; 0,25 mmol) foi colocada a refluxo e a evolução da reacção foi seguida por t.l.c. (sílica, AcOEt). Ao fim de 22 horas a reacção estava completa. O solvente foi evaporado e o crude separado por p.t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:3, 4 eluições). O produto, **5,5-dimetil-3-(*N*-acetil)-2-(*O*-acetilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (277)**, foi obtido como um óleo com um rendimento de 92 % (68 mg; 0,23 mmol).

**I.V. (NaCl)** : 3412 (br), 2986, 2696, 1631 (br), 1466, 1390, 1179, 1130, 1069, 1026, 931  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ :** 1,02 (6H, s, 5- $\text{CH}_3$ ), 1,28 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,17 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,39 (2H, s, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,49 (2H, s, 6- $\text{CH}_2$ ), 8,04 (1H, sl,  $\text{NH}$ , troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ :** 18,20, 19,64, 22,31, 27,62, 28,06, 32,00, 40,45, 41,55, 128,61, 148,98, 158,98, 167,50, 168,51, 168,62 ppm.





EM-IE m/z: 296 ( $M^+$ )(14), 281 (12), 254 (100), 225 (11), 170 (18), 152 (71), 135 (40), 60 (56).

EMAR-IE m/z: [ $M^+$ ] = 296,1360 (calculado: [ $M^+$ ] = 296,1372).

Anal. Calculado para  $C_{14}H_{20}N_2O_5$ : C, 56,75; H, 6,80; N, 9,45. Determinado: C, 56,81; H, 6,79; N, 9,56.

### III.3.4.6. Síntese do 3-(*N*-acetil)-2-(*O*-acetilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (278)

Uma solução de 3-(*N*-acetil-*N*-acetilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (266) (6,8 mg; 0,027 mmol) em tolueno destilado e seco (1,0 mL) foi colocada a refluxo. Ao fim de 42 horas verificou-se por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1) que todo o material de partida tinha sido consumido. Evaporação do solvente e separação do crude por p.t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1; 3 eluições) obteve-se com um rendimento de 98% (6,7 mg; 0,026 mmol) o 3-(*N*-acetil)-2-(*O*-acetilóxi)-ciclo-pent-2-en-1-(*O*-acetil)-óxima (278) sob a forma de um óleo.

I.V. (NaCl) : 3231, 2985, 1754, 1721, 1686, 1524, 1497, 1396, 1242, 1184, 1112, 1040, 1019, 977, 904, 861, 714  $cm^{-1}$ .

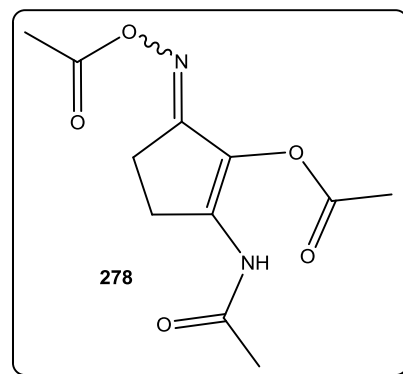
$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta_H$ : 2,12 (3H, s,  $CH_3$ ), 2,16 (3H, s,  $CH_3$ ), 2,29 (3H, s,  $CH_3$ ), 3,10 (2H, quint.,  $J=6,4$  Hz,  $CH_2$ ), 3,52 (2H, quint.,  $J=6,5$  Hz,  $CH_2$ ), 8,90 (1H, sl,  $NH$ ) ppm.

$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta_C$ : 18,22, 19,84, 23,48, 25,57, 29,13, 140,27, 158,33, 161,30, 169,25, 169,99, 170,45 ppm.

EM-IE m/z: 254 (5) [ $M^+$ ], 212 (42), 191 (100), 170 (20), 128 (57), 112 (23), 96 (31), 60 (43).

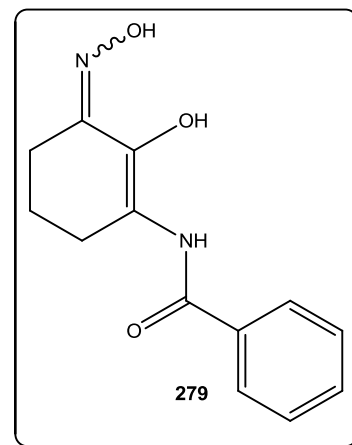
EMAR-IE m/z: [ $M^+$ ] = 254,0998 (calculado: [ $M^+$ ] = 254,0903).

Anal. Calculado para  $C_{11}H_{14}N_2O_5$ : C, 51,97; H, 5,55; N, 11,02. Determinado: C, 52,07; H, 5,61; N, 11,11.



### III.3.4.7. Hidrólise básica de 3-(*N*-benzoil)-2-(*O*-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (279)

A uma solução de 3-(*N*-benzoil)-2-(*O*-benzoilóxi)-ciclo-hex-2-en-1-(*O*-benzoil)-óxima (273) (25 mg; 0,055 mmol) em  $CH_2Cl_2$  (3,0 mL) adicionou-se uma solução NaOH 1.0M (170  $\mu$ L; 0,17 mmol; 3,0 equiv.). Ao fim de 44 horas verificou-se por t.l.c. (sílica, AcOEt) que todo o material de partida tinha sido consumido, e o produto foi isolado e purificado por p.t.l.c. (sílica, AcOEt, 2 eluições) obtendo-se com um rendimento de 72% os composto *N*-(2-hidróxi-3-



**hidróximino-ciclohex-1-enil)-benzamida (279)**, na forma de um sólido branco:

**p.f.:** 182-185 °C (AcOEt).

**I.V. (KBr)** : 3254 (br), 2937, 1632, 1599, 1558, 1442, 1367, 1337, 1255, 1203, 1133, 1001, 911, 732, 644  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$ : 1,18 (2H, quint,  $J=6,2$  Hz, 5- $\text{CH}_2$ ), 2,17 (2H, t,  $J=6,2$  Hz, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,42 (2H, t,  $J=6,1$  Hz, 6- $\text{CH}_2$ ), 5,93 (2H, sl, OH, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7,19-7,39 (5H, m, ArH), 8,12 (1H, sl, NH, troca com  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$ : 21,43, 31,12, 31,75, 115,57, 123,81, 127,40, 127,99, 131,16, 132,4, 159,83, 163,21 ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 65,68; H, 6,61; N, 10,21. Determinado: C, 65,51; H, 6,82; N, 10,13.

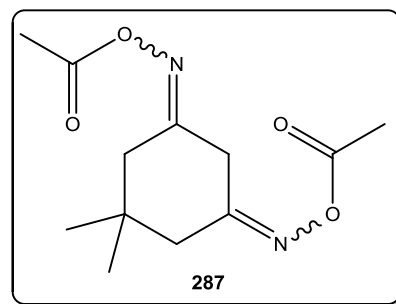
### III.3.4.8. Síntese de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-di-(O-acetil)-dióxima (287)

A uma suspensão em tolueno destilado e seco (3 mL) de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-dióxima (259) (85 mg; 0,5 mmol) adicionou-se, a 0 °C e sob atmosfera inerte, anidrido acético (0,11 mL; 1,05 mmol; 2,1 equivalentes). Deixou-se reagir a essa temperatura durante 30 minutos, ao fim dos quais se deixou a mistura reaccional atingir a temperatura ambiente. Ao fim de 1 hora de reacção verificou-se por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1) que todo o material de partida tinha sido consumido. A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5,0 mL) e a fase orgânica resultante foi evaporada à secura. A purificação foi feita por p.t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1) obtendo-se com um rendimento de 80% (107,6 mg; 0,4 mmol) os (*E,E*) e (*Z,Z*)-5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-di-(O-acetil)-dióxima (287) como um óleo incolor.

**I.V. (KBr)** : 2958, 2873, 1769, 1636, 1467, 1426, 1369, 1337, 1312, 1277, 1211, 1137, 1044, 1002, 940, 884, 841, 733, 637  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$ : (*E,E*): 0,93 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,09 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,36 (4H, s, 4- e 6- $\text{CH}_2$ ), 3,48 (2H, s, 2- $\text{CH}_2$ ); (*E,Z*)/(*Z,E*): 0,93 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,12 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,34 (2H, s, 4- ou 6- $\text{CH}_2$ ), 2,50 (2H, s, 4- ou 6- $\text{CH}_2$ ), 3,62 (2H, s, 2- $\text{CH}_2$ ); (*Z,Z*): 0,93 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,06 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,49 (4H, s, 4- e 6- $\text{CH}_2$ ), 3,25 (2H, s, 2- $\text{CH}_2$ ) ppm.

**Anal.** Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 56,68; H, 7,13; N, 11,02. Determinado: C, 56,85; H, 7,29; N, 10,89.



### III.3.4.9. Síntese de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-di-(O-benzoil)-dióxima (288)

A uma suspensão de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-dióxima (**259**) (85 mg; 0,5 mmol) em tolueno destilado e seco (3 mL) adicionou-se, sob atmosfera inerte e a 0 °C, anidrido benzóico (237 mg; 1,05 mmol; 2,1 equivalentes). Deixou-se reagir a essa temperatura durante 30 minutos, ao fim dos quais se deixou atingir a temperatura ambiente. Ao fim de 3 horas de reacção verificou-se por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1) que todo o material de partida tinha sido consumido. Lavou-se a mistura com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5,0 mL) e foi evaporada à secua a fase orgânica resultante. A purificação foi feita por p.t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1) obtendo-se com um rendimento de 82% (154 mg; 0,41 mmol) o **5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-di-(O-benzoil)-dióxima (288)** na forma de um sólido branco.

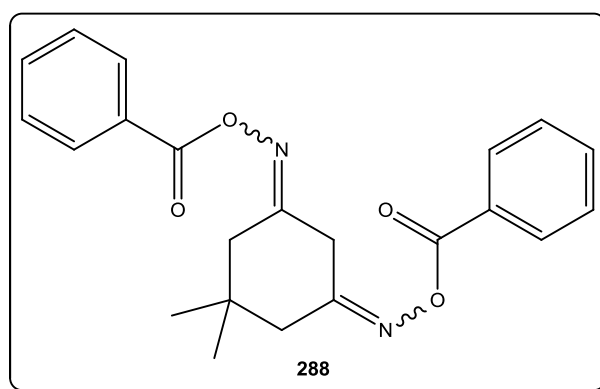
**p.f.:** 147-149 °C (AcOEt/*n*-hexano 1:3).

**I.V. (KBr)** : 2954, 2860, 1731, 1621, 1600, 1583, 1490, 1451, 1417, 1370, 1341, 1315, 1253, 1181, 1082, 1061, 1025, 935, 907, 887, 866, 833, 710, 636 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>:** 1,10 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2,59 (4H, s, 4- e 6-CH<sub>2</sub>), 4,04 (2H, s, 2-CH<sub>2</sub>), 7,40 (2H, t, *J* = 7,7 Hz, ArH), 7,48 (2H, quint., *J* = 7,7 Hz, ArH), 8,07 (1H, d, *J* = 7,8, ArH) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>:** 26,50, 27,73, 39,99, 43,94, 128,61, 129,53, 130,14, 133,49, 133,67, 162,26, 171,14 ppm.

**Anal.** Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 69,83; H, 5,86; N, 7,40. Determinado: C, 69,54; H, 5,75; N, 7,25.



### III.3.4.10. Reacção de ciclo-hexan-1,3-dióxima (258) com brometo de cianogénio (BrCN)

A uma solução de ciclo-hexan-1,3-dióxima (**258**) (0,2 g; 1,4 mmol) em THF destilado e seco (6,0 mL) adicionou-se <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,73 mL; 4,2 mmol; 3,0 equiv.), sob atmosfera inerte e com agitação magnética, ao abrigo da luz. A mistura foi então colocada em banho-de-gelo e ao fim de 5 minutos adicionou-se BrCN (0,445 g; 4,2 mmol; 3,0 equiv.), retirando a mistura do banho. A reacção foi acompanhada por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1). Ao fim de 72 horas verificou-se que a mistura reaccional era complexa, recuperando-se 27% (54 mg; 0,29 mmol) da dióxima de partida **11**.

### III.3.4.11. Reacção de ciclo-hexan-1,3-dióxima (258) com CAP

A uma solução de 4-DMAP (0,513 g; 4,2 mmol) em THF (6,0 mL), seco e destilado adicionou-

se sobre atmosfera inerte e a 0 °C, BrCN (0,445 g; 4,2 mmol; 3,0 equivalentes). A mistura foi deixada em agitação durante 30 minutos mantendo a temperatura. Adicionou-se seguidamente à mistura reaccional uma solução previamente preparada e arrefecida a 0 °C de ciclo-hexan-1,3-dióxima (**258**) (0,20 g; 1,4 mmol) em THF seco e destilado (6,0 mL), gota a gota. Deixou-se a mistura atingir lentamente a temperatura ambiente, verificando-se ao fim de 73 horas que a mistura reaccional apresentava um composto com o mesmo R<sub>f</sub> da óxima de partida (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1). Concentrou-se a mistura reaccional e o crude foi purificado por p.t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:2, 2 eluições). Foi recuperada a óxima de partida **11** com um rendimento de 91% (0,183 g; 1,27 mmol).

#### III.3.4.12. Reacção de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-dióxima (**259**) com brometo de cianogénio (BrCN)

A uma solução em THF (6,0 mL), seco e destilado, de 5,5-dimetil-ciclo-hexan-1,3-dióxima (**259**) (0,24 g; 1,4 mmol) adicionou-se, em atmosfera inerte e à temperatura ambiente, DIPEA (0,73 mL; 4,2 mmol; 3,0 equivalentes). Ao fim de 5 minutos foi adicionado, em banho de gelo, à mistura reaccional e numa só porção, BrCN (0,445 g; 4,2 mmol; 3,0 equivalentes). Deixou-se a mistura atingir lentamente a temperatura ambiente e a reacção foi seguida por t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1) verificando-se ao fim de 56 horas que todo o material de partida tinha sido consumido. A mistura reaccional foi então lavada com solução aquosa de HCl 0,1M (1,5 mL) e a fase orgânica foi evaporada e purificada por p.t.l.c. (sílica, AcOEt/*n*-hexano 1:1). Recuperou-se 87% (0,209 g; 1,22 mmol) da óxima de partida **12**.

#### III.3.4.13. Reacção de ciclo-hexan-1,3-dióxima (**258**) com cloreto de mesilo (MsCl)

A uma solução de ciclo-hexan-1,3-dióxima (**258**) (0,355 g; 2,5 mmol) em THF destilado e seco (10,0 mL) adicionou-se, a 0 °C e sob atmosfera de azoto, DIPEA (1,3 mL; 7,5 mmol; 3,0 equivalentes). Ao fim de 30 minutos adicionou-se MsCl (0,58 mL; 7,5 mmol; 3,0 equivalentes), gota a gota. Deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente lentamente e acompanhou-se a reacção por t.l.c (sílica, AcOEt/*n*-hexano 7,5:2,5). Ao fim de 30 minutos verificou-se o consumo quase total da dióxima de partida, com uma mistura reaccional complexa.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) a) Fleming, L. E.; Kirkpatrick, B.; Backer, L. C.; Walsh, C. J.; Nierenberg, K.; Clark, J.; Reich, A.; Hollenbeck, J.; Benson, J.; Cheng, Y. S.; Naar, J.; Pierce, R.; Bourdelais, A. J.; Abraham, W. M.; Kirkpatrick, G.; Zaias, J.; Wanner, A.; Mendes, E.; Shalat, S.; Hoagland, P.; Stephan, W.; Bean, J.; Watkins, S.; Clarke, T.; Byrne, M.; Baden, D. G., *Harmful Algae* **2011**, 10, 224-233; b) Anderson, D.; Gilbert, P.; Burkholder, J. *Estuaries* **2002**, 25(4), 704-706.
- (2) Codd, G. A. *Bulletin de l'Institut Oceanographique Monaco* **1999**, 19, 483-500.
- (3) Hallegraeff, G. M. *Harmful Algal Blooms : a global overview*. In *Manual on Harmful Marine Microalgae*, Ed. Hallegraeff, G. M., Anderson, D. M., Cembella A. D., UNESCO, **2003**, pp. 25-49.
- (4) Babica, P.; Bláha, L.; Marsalek, B. *J. Phycol.* **2006**, 42, 9-20.
- (5) Lürling, M.; Roessink, I. *Chemosphere* **2006**, 65, 618-626.
- (6) Ma, J. *Sci. Total Environ.* **2005**, 341, 109-117.
- (7) Powell, H.; Kerby, N.; Rowell, P. *New Phytologist* **1991**, 119, 421-426.
- (8) Fryxell, G. A.; Villac, M. C. *The Diatoms Applications for the Environmental and Earth Sciences*, Ed. E.F. Stoermer and J.P. Smol, **2009**, pp. 420-425, Cambridge University Press, UK.
- (9) Apeldorn, M.; Egmond, H.; Speijers, G.; Bakker, G. *Molecular Nutrition & Food Research* **2007**, 51, 7-60.
- (10) Haider, S.; Naithani, V.; Viswanathan, P. N.; Kakkar, P. *Chemosphere* **2003**, 933-943.
- (11) Long, B. M.; Carmichael, W., *Marine Cyanobacterial Toxins*. In. *Manual on Harmful Marine Microalgae*, **2003**, UNESCO, pp. 279-296.
- (12) Kuiper-Goodman, T.; Falconer, I.; Fitzgerald, J., *Human health aspects*. In: *Toxic cyanobacteria in water: A guide to their public health consequences, monitoring and management*, **1999**, Ed. Chorus I. & Bartram J., WHO, Chap. 4, pp. 113-153.
- (13) Falconer, I.; Bartram, J.; Chorus, I.; Kuiper-Goodman, T.; Utkilen, H.; Burch, M.; Codd, G.,

- Safe Levels and Safe Practices*. In *Toxic cyanobacteria in water: A guide to their public health consequences, monitoring and consequences*, **1999**, Ed. Chorus I. & Bartram, J., WHO, Chap. 5, 155-178.
- (14) MacPhail, R. C.; Jarema, K. A. *Neurotox. Teratol.* **2005**, 27, 695-699.
- (15) Hrudey, S.; Burch, M.; Drikas, M.; Gregory, R. *Remedial Measures*. In: *Toxic cyanobacteria in water: A guide to their public health consequences, monitoring and management*, **1999**, Ed. Chorus I. & Bartram J. WHO Chap. 9, 275-312.
- (16) Llewellyn, L. E., *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 200-222.
- (17) Thammana, S.; Suzuki, H.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Shimizu, Y., *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 365-368.
- (18) Namikoshi, M.; Yuan, M.; Sivonen, K.; Carmichael, W. W.; Rineheart, K.L.; Rouhiainen, L.; Sun, F.; Brittain, S.; Otsuki, A., *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, 11, 143-149.
- (19) Namikoshi, M.; Sivonen, K.; Evans, W.R.; Carmichael, W.W.; Rouhiainen, L.; Luukkainen, R.; Rineheart, K.L., *Chem. Res. Toxicol.* **1992**, 5, 661-666.
- (20) Bumke-Vogt, C.; Mailahn, W.; Chorus, I., *Environ. Toxicol.* **1999**, 14, 117-125.
- (21) Petersen, J. S.; Fels, G.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4539-4547.
- (22) Murakami, M.; Ishida, K.; Okino, T.; Okita, Y.; Matsuda, H.; Yamaguchi, K., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2785-2788.
- (23) Ishida, K.; Murakami, M., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5898-5900.
- (24) Ishida, K.; Matsuda, H.; Murakami, M., *Tetrahedron* **1998**, 54, 5545-5556.
- (25) Ishida, K.; Kato, T.; Murakami, M.; Watanabe, M.; Watanabe, M.F., *Tetrahedron* **2000**, 56, 8643-8656.
- (26) Reshef, V.; Carmeli, S., *Tetrahedron* **2001**, 57, 2885-2894.
- (27) Lee, T.-H.; Chou, H.-N., *Bot. Bull. Acad. Sin.* **2000**, 41, 197-202.

- (28) Botes, P.D.; Tuinman, A. A.; Wessels, P.L.; Viljoen, C.C.; Kruger, H.; Williams, D.H.; Santikarn, S.; Smith, R.J.; Hammond, S.J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 2311-2318.
- (29) Matthiensen, A.; Beattie, K.A.; Yunes, J.S.; Kaya, K.; Codd, G.A., *Phytochemistry* **2000**, 55, 383-387.
- (30) Namikoshi, M.; Rinehart, K.L.; Sakai, R.; Stotts, R.R.; Dahlem, A.M.; Beasley, V.R.; Carmichael, W.W.; Evans, W.R., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 866-872.
- (31) Wegge, T.; Scharwz, S.; Seitz, G., *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, 11, 1405-1410.
- (32) Zainuddin, E.N.; Mentel, R.; Wray, V.; Jansen, R.; Nimtz, M.; Lalk, M.; Mundt, S., *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1084-1088.
- (33) Pomati, F; Sacchi, S.; Rossetti, C.; Giovannardi, S., *J. Phycol.* **2000**, 36, 553-562.
- (34) Grach-Pogrebinsky, O.; Sedmak, B.; Carmeli, S., *Tetrahedron* **2003**, 59, 8329-8336.
- (35) Takino, M.; Daishima, S.; Yamaguchi, K., *J. Chromatogr. A* **1999**, 862, 191-197.
- (36) Plaza, A.; Bewley, C.A., *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6898-6907.
- (37) Sano, T.; Beattie, K.A.; Codd, G.A.; Kaya, K., *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 851-853.
- (38) Sano, T.; Kaya, K., *Tetrahedron* **1998**, 54, 463-470.
- (39) Itou, Y.; Suzuki, S.; Ishida, K.; Murakami, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1243-1246.
- (40) Shin, H.J.; Matsuda, H.; Murakami, M.; Yamaguchi, K., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1810-1813.
- (41) Reshef, V.; Mizrachi, E.; Maretzki, T.; Silberstein, C.; Loya, S.; Hizi, A.; Carmeli, S., *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 1251-1260. Sano, T.; Kaya, K., *Tetrahedron* **1998**, 54, 463-470.
- (42) Barchi Jr., J.J.; Moore, R.E.; Patterson, G.M.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8193-8197.
- (43) Moslin, R.M.; Jamison, T.F., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9736-9745.
- (44) Gupta, S.; Norte, M.; Shimizu, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1421-1424.

- 
- (45) Torres, A.; Enk, C.D.; Hochberg, M.; Srebuik, M., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, 5, 432-435.
- (46) Banker, R.; Teltsch, B.; Sukenik, A.; Carmeli, S., *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 387-389.
- (47) Gerwick, W.H.; Proteau, P.J.; Nagle, D.G.; Hamel, E.; Blokhin, A.; Slate, D.L., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1243-1245.
- (48) Chang, Z.; Sitachitta, N.; Rossi, J.V.; Roberts, M.A.; Flatt, P.M.; Jia, J.; Sherman, D.H.; Gerwick, W.H., *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1356-1367.
- (49) Orjala, J.; Nagle, D.; Gerwick, W.H., *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 764-768.
- (50) Carter, D.C.; Moore, R.E.; Mynderse, J.S.; Niemczura, W.P.; Todd, J.S., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 236-241.
- (51) Mynderse, J.S.; Hunt, A.H., *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 1299-1301.
- (52) Schomaker, J.M.; Borhan, B., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 621-624.
- (53) Williams, P.G.; Yoshida, W.Y.; Quon, M.K.; Moore, R.E.; Paul, V.J., *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 651-654.
- (54) Luesch, H.; Yoshida, W.Y.; Moore, R.E.; Paul, V.J.; Corbett, T.H., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5418-5423.
- (55) Luesch, H.; Yoshida, W.Y.; Moore, R.E.; Paul, V.J.; Corbett, T.H., *Biorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1973-1978.
- (56) Xu, Z.; Chen, Z.; Ye, T., *Tetrahedron: Assym.* **2004**, 15, 355-363.
- (57) Doi, T.; Numajiri, Y.; Munakata, A.; Takahashi, T., *Org. Lett.* **2006**, 8, 531-534.
- (58) Luesch, H.; Yoshida, W.Y.; Moore, R.E.; Paul, V.J., *Tetrahedron* **2002**, 58, 7959-7966.
- (59) Koehn, F.E.; Longley, R.E.; Reed, J.K., *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 613-619.
- (60) Sitachitta, N.; Gerwick, W.H., *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 197-200.



- (61) Sakito, Y.; Tanaka, S.; Asami, M.; Mukaiyama, T., *Chem. Lett.* **1980**, 1223-1226.
- (62) Cardellina II, J.H.; Moore, R.E., *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4039-4042.
- (63) Machiya, K.; Ichimoto, I.; Tonari, K.; Kirihaata, M.; Ueda, H., *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 1767-1773.
- (64) Moore, R.E.; Entzeroth, M., *Phytochemistry* **1988**, 27, 3101-3103.
- (65) An, T.; Krishnaswamy, T.; Kumar, S.; Wang, M.; Liu, L.; Lay, J.O. Jr.; Liyanage, R.; Berry, J.; Gantar, M.; Marks, V.; Gawley, R.E.; Rein, K.S., *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 730-735.
- (66) Moore, R.E.; Blackman, A.J.; Cheuk, C.E.; Mynderse, J.S., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2484-2489.
- (67) Mynderse, J.S.; Moore, R.E., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2301-2303.
- (68) Entzeroth, M.; Blackman, A.J.; Mynderse, J.S.; Moore, R.E., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1255-1259.
- (69) Todd, J.S.; Gerwick, W.H., *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 586-589.
- (70) Higa, T., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2335-2336.
- (71) Williamson, R.T.; Singh, I.P.; Gerwick, W.H., *Tetrahedron* **2004**, 60, 7025-7033.
- (72) Orjala, J.; Nagle, D.G.; Hsu, V.L.; Gerwick, W.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8281-8282.
- (73) Yokokawa, F.; Fujiwara, H.; Shioiri, T., *Tetrahedron* **2000**, 56, 1759-1775.
- (74) Cardellina, J.H., II; Dalietos, D.; Marner, F.-J.; Mynderse, J.S.; Moore, R.E., *Phytochem.* **1978**, 17, 2091-2095.
- (75) MacMillan, J.B.; Molinski, T.F., *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 604-606.
- (76) Nogle, L. M.; Gerwick, W. H., *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 21-24.
- (77) Pettit, G.R.; Xu, J.-P.; Hogan, F.; Williams, M.D.; Doubek, D.L.; Schmidt, J.M.; Cerny, R.L.; Boyd, M.R., *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 752-754.

- (78) Mitchell, S.S.; Faulkner, D.J.; Rubins, K.; Bushman, F.D.; *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 279-282.
- (79) McPhail, K.L.; Correa, J.; Linington, R.G.; González, J.; Ortega-Barría, E.; Capson, T.L.; Gerwick, W.H.; *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 984-988.
- (80) Cardellina, J.H.; Moore, R.E., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 2007-2010.
- (81) James, G.D.; Mills, S.D.; Pattenden, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 2581-2584.
- (82) Fujii, K.; Sivonen, K.; Adachi, K.; Noguchi, K.; Shimizu, Y.; Sano, H.; Hirayama, K.; Suzuki, M.; Harada, K., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5529-5532.
- (83) Rineheart, K.L.; Harada, K.; Namikoshi, M.; Chen, C.; Harvis, C.A.; Munro, M.H.G.; Blunt, J.W.; Mulligan, P.E.; Beasley, V.R.; Dahlem, A.M.; Carmichael, W.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8557-8558.
- (84) Sinha, R.P.; Ambasht, N.K.; Sinha, J.P.; Klisch, M.; Hader, D.P., *J. Photochem. Photobiol. Biol.* **2003**, 71, 51-58.
- (85) Jeong, S.-Y.; Ishida, K.; Ito, Y.; Okada, S.; Murakami, M., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8005-8007.
- (86) Imai, I.; Sunahara, T.; Nishikawa, T.; Hori, Y.; Kondo, R.; Hiroishi, S., *Mar. Biol.* **2001**, 138, 1043-1049.
- (87) Doucette, G. J.; McGovern, E. R.; Babinchak, J. A., *J. Phycol.* **1999**, 35, 1447-1454.
- (88) Figueira, V. B. C.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M., *Arkivoc* **2005**, xiv, 14-19.
- (89) Socha, A. M.; Long, R. A.; Rowley, D. C., *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1793-1795.
- (90) Omura, S.; Suzuki, Y.; Kitao, C.; Takahashi, Y.; Konda, Y., *J. Antibiotic.* **1975**, 28, 609-610.
- (91) Yu, L.-L.; Li, Z.-Y.; Peng, C.-S.; Li, Z.-Y.; Guo, Y.-W., *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 607-612.
- (92) Ferrari, P.; Vekey, K.; Galimberti, M.; Gallo, G. G.; Selva, E.; Zerilli, Z., *J. Antibiotic.* **1996**, 49, 150-154.
- (93) Vollbrecht, L.; Steinmetz, H.; Hofle, G., *J. Antibiotic.* **2001**, 55, 715-721.

- (94) Tabata, N.; Tomoda, H.; Zhang, H.; Uchida, R.; Omura, S., *J. Antibiotic*. **1999**, 52, 34-39.
- (95) Wang, W.; Joyner, S.; Khoury, K. A. S.; Domling, A., *Org. Biomol. Chem*. **2010**, 8, 529-532.
- (96) Duo, L.; Haishen, Y.; Longguan, X.; Xiaohua, X., *Chinese J. Org. Chem*. **2010**, 30 (2), 238-243.
- (97) White, R. H., *Experientia* **1990**, 46, 274-276.
- (98) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem.- Int. Edit* **1969**, 8, 781-853.
- (99) Evans, M. G.; Warhurst, E. *Trans. Faraday Soc.* **1938**, 34, 614-624.
- (100) Evans, M. G. *Trans. Faraday Soc.* **1939**, 35, 0824-0834.
- (101) Dewar, M. J. S. *Angew. Chem.- Int. Edit*. **1971**, 10, 761-776.
- (102) Peterson Jr., R. F.; Baker, R. T. K.; Wolfgang, R. L. *Tett. Lett.* **1969**, 54, 4749-4752.
- (103) Grob, C. A.; Schiess, P. *Angew. Chem.-Int. Edit*. **1958**, 70, 502-523.
- (104) Hendrick, J. B. *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1974**, 13, 47-76.
- (105) Gilchrist, T. L.; Storr, R. C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, Cambridge University Press, London, **1972**.
- (106) Cope, A. C.; Hardy, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 441-444.
- (107) Kawasaki, T.; Nonaka, Y.; Watanabe, K.; Ogawa, A.; Higuchi, K.; Terashima, R.; Masuda, K.; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1200-1204.
- (108) Malachowski, W. P.; Banerji, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8183-8185.
- (109) Curtius, A. S.; Bumbu, V. D.; Birman, V. B. *Org Lett.* **2010**, 12 (15), 3472-3475.
- (110) Berson, J. A.; Jones, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5019-5020.
- (111) Viola, A.; Iorio, E. J. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 856-858.

- (112) Berson, J. A.; Walsh, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4729-4730.
- (113) Evans, D. A.; Golob, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4765-4766.
- (114) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, **1991**.
- (115) Sarkar, A.; Ganesh, S.; Sur, S.; Mandal, S. K.; Swamy, V. M.; Maity, B. C.; Kumar, T. S. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 18-25.
- (116) Takeda, K.; Nakajima, A.; Takeda, M.; Okamoto, Y.; Sato, T.; Yoshi, E.; Koizumi, T.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4947-4959.
- (117) Claisen, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 3157-3166.
- (118) Vittorel, P.; Winkler, T.; Hansen, H. J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 1457-1461.
- (119) Meyer, M. P.; DelMonte, A. J.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10865-10874.
- (120) Srikrishna, A.; Satyanarayana, G. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2892-2900.
- (121) Chambers, D. J.; Evans, G. R.; Fairbanks, A. J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 7184-7192.
- (122) Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939-3002.
- (123) Tisdale, E. J.; Slobodov, I.; Theodorakis, E. A. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, 101, 12030-12035.
- (124) Subramanian, R. S.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6797-6800.
- (125) Felix, D.; Gschwend, K.; Wick, A. E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 1030-1039. & Claisen, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 3157-3166.
- (126) Wick, A. E.; Steen, K.; Felix, D.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425-2429.
- (127) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897-5898.
- (128) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868-2877.
- (129) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 704-706.

- (130) Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1941**, 507-511.
- (131) Nubbemeyer, U. *Top. Curr. Chem.* **2005**, 244, 149-213.
- (132) Majumdar, K. C.; Bhattacharyya, T.; Chattopadhyay, B.; Sinha, B. *Synthesis* **2009**, 13, 2117-2142.
- (133) Earley, W. G.; Jacobsen, J. E.; Madin, A.; Meier, G. P.; O'Donnell, C. J.; Oh, T.; Old, D. W.; Overman, L. E.; Sharp, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18046-18053.
- (134) Weston, M. H.; Nakajima, K.; Parvez, M.; Back, T. G. *Chem. Commun.* **2006**, 3903-3905.
- (135) Speckamp, W. N.; Moolenaar, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3817-3856.
- (136) Endo, Y.; Uchida, T.; Hizatate, S.; Shudo, K. *J. Synthesis* **1994**, 1096-1105.
- (137) Alemagna, A.; Baldoli, C.; Del Buttero, P.; Licandro, E.; Maiorana, S. *Synthesis* **1987**, 192-196.
- (138) Guzzo, P. R.; Buckle, R. N.; Chou, M.; Dinn, S. R.; Flaugh, M. E.; Kiefer, A. D.; Ryter, K. T.; Sampognaro, A. J.; Tregay, S. W.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 770-778.
- (139) Varlamov, A. V.; Voskresenky, L. G.; Borisova, T. N.; Chernyshev, A. I.; Levov, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 613-616.
- (140) Lantos, I.; Zhang, W. Y.; Shui, X. Q.; Eggleston, D. S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7092-7095.
- (141) Pennicott, L.; Lindell, S. *Synlett.* **2006**, 463-465.
- (142) Rodriguez-Franco, M. I.; Dorronsoro, I.; Martinez, A. *Synthesis* **2001**, 1711-1715.
- (143) Martin, P. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1554-1582.
- (144) Martin, P. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1647-1649.
- (145) Martin, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1645-1646.
- (146) Martin, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 344-347.

- (147) Ayyangar, N. R.; Kalkote, U. R.; Nikrad, P. V. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1099-1102.
- (148) Hirao, K. I.; Mohri, K.; Yonemitsu, O.; Tabata, M.; Sohma, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1459-1462.
- (149) Koch, U.; Attenni, B.; Malancona, S.; Colarusso, S.; Conte, I.; Di Filippo, M.; Harper, S.; Pacini, B.; Giomini, C.; Thomas, S.; Incitti, I.; Tomei, L.; De Francesco, R.; Altamura, S.; Matassa, V.G.; Narjes, F. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (5), 1693-1705.
- (150) Pereira, M. M. A.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. *J. Nat. Prod.* **1996**, 744-747.
- (151) Mao, Z.; Baldwin, S. W. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2425-2428.
- (152) Marques, C. A.; Selva, M.; Tundo, P.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5765-5770.
- (153) Tundo, P.; Selva, M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 706-716.
- (154) Takeda, N.; Miyata, O.; Naito, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1491-1509.
- (155) Miyata, O.; Takeda, N.; Naito, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1761-1763.
- (156) Reis, L. V.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S.; Duarte, M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 190-208.
- (157) Almeida, P. S.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *Heterocycles* **1989**, 28, 653-656.
- (158) Endo, Y.; Shudo, K.; Okamoto, T. *Synthesis* **1983**, 471-473.
- (159) Yadav, S.; Sinha, R.P.; Tyagi, M. B.; Kumar, A. *Int. J. Pharma Bio Sci.* **2011**, 2 (2), 144-167.
- (160) Mason, D. S.; Schafer, F.; Shick, J. M.; Dunlap, W. C. *Compar. Biochem. Physiol. - Part A* **1998**, 120, 587-598.
- (161) de la Coba, F.; Aguilera, J.; Figueroa, F. L.; de Gálvez, M. V.; Herrera, E. *J. Appl. Phycol.* **2009**, 21, 161-169.
- (162) Sinha, R. P.; Singh, S. P.; Hder, D.-P. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology* **2007**, 89, 29-35.
- (163) Llewellyn, C. A.; Airs, R. L. *Mar. Drugs* **2010**, 8, 1273-1291.

- (164) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1304-1307.
- (165) Karpf, M.; Trussardi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5760-5762.
- (166) Farina, V.; Brown, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7330-7334.
- (167) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839-1850
- (168) Federspiel, M.; Fischer, R.; Hennig, M.; Mair, H.-J.; Oberhauser, T.; Rimmner, G.; Albiez, T.; Bruhin, J.; Estermann, H.; Gandert, C.; Göckel, V.; Götzö, S.; Hoffmann, U.; Huber, G.; Janatsch, G.; Lauper, S.; Röckel-Stäbler, O.; Trussardi, R.; Zwahlen, A. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **1999**, 3, 266-274.
- (169) Magano, J. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4398-4438.
- (170) a) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6063-6066; b) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Pedrini, P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5141-5150;.
- (171) Raj, P.; Ranjan, A.; Saxena, A. K., *Indian J. Chem.* **1983**, 22, 120-123.
- (172) Daigo, K.; Ree, L.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 1962.
- (173) Gilow, H. M.; Burton, D. E. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2221-2225.
- (174) Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 6<sup>th</sup> Ed., John Wiley and Sons, Chichester, U. K., **1998**.
- (175) Pretsch, E.; Seibl, J.; Clerc, T.; Simon, W. *Tables of Spectral Data for Structural Determination of Organic Compounds*, 2<sup>nd</sup> Ed., Springer-Verlag, Berlin, **1989**.
- (176) Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 234-235.
- (177) Kornblum, N.; Jones, W. J.; Anderson, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4113-4114.
- (178) a) Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888-890; b) Bal, B. S.; Childers Jr., W. E.; Pinnick, H. N. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096; c) Dalcanele, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 567-569.
- (179) Barton, M. A.; Kenner, G. W.; Sheppard, R. C. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 2115-2121.

- (180) Benington, F.; Morin, R. D.; Clark Jr., L. C. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1542-1547.
- (181) Okuzumi, T.; Nakanishi, E.; Tsuji, T.; Makino, S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5603-5608.
- (182) a) Katritzky, A. R.; Shobana, N.; Pernak, J.; Afridi, A. S.; Fan, W.-Q. *Tetrahedron* **1992**, 48, 7817-7822; b) Katritzky, A. R.; He, H.-Y.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8210-8213.
- (183) Brosse, N.; Pinto, M.-F.; Jamart-Grégoire, B. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4370-4374.
- (184) Marsman, A. W.; van Walree, C. A.; Havenith, R. W. A.; Jenneskens, L. W.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Lutz, E. T. G.; van der Maas, J. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2000**, 501-510.
- (185) Kotali, A.; Papageorgiou, V. P. *Org. Prep. Proc. Int.* **1991**, 23, 593-610.
- (186) Heilbron, H; Bunburry, L. W., *Dictionary of Organic Compounds*, vol. 2, 203; Ed. Eyre & Spottiswood, New York, **1953**.
- (187) Churro, C.; Alverca, E.; Sam-Bento, F.; Paulino, S.; Figueira, V. C.; Bento, A.J.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Calado, A. J.; Pereira, P., *J. Appl. Phycol.* **2009**, 429-442.
- (188) Churro, C.; Alverca, E.; Sam-Bento, F.; Paulino, S.; Figueira, V. C.; Bento, A. J.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Calado, A. J.; Pereira, P., *Hydrobiologia* **2010**, 649, 195-206.
- (189) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2<sup>nd</sup> Edition Pergamon Press, London, **1980**.
- (190) Khanna, I.K.; Yu, Y; Huff, R. M.; Weier, R. M.; Xu, X.; Koszyk, F. J.; Collins, P. W.; Cogburn, J. N.; Isakson, P. C.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Yuan, J.; Yang, D.-C.; Zhangl, Y. Y., *J. Med. Chem.* **2000**, 43 (6), 3168-3185.
- (191) a) Bischoff, C.A., *Chem. Ber.* **1897**, 30 (3), 3178-3180. b) Bischoff, C.A., *Chem. Ber.* **1898**, 31 (3), 3025-3033.
- (192) Neverov, A. A.; Brown, R. S., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5977-5982.
- (193) Atkinson, J.D., *Eur. Pat. Appl.*, GB1055413, **1967**; *Chem Abst.* **1967**, 67, 43678.
- (194) Saitô, H.; Nukada, K., *Tetrahedron Lett.* **1965**, 25, 2117-2120.



- (195) Tanemura, K.; Suzuki, T.; Nishida, Y.; Satsumabayashi, K.; Horaguchi, T., *Chem. Comm.* **2004**, 470-471.
- (196) Acheson, M. R., *J. Chem. Soc.* **1956**, 4232-4237.
- (197) Gregoire, B.; Carre, M.-C.; Caubere, P., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1419-1427.
- (198) Rao, D. V.; Stuber, F. A.; Ulrich, H., *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 456-458.
- (199) Bassett, J.; Leton, G. B.; Vogel, A. I., *Analyst* **1967**, 92, 279-289.

## PUBLICAÇÕES RESULTANTES DO TRABALHO DA TESE

- (1) Figueira, V. B. C.; Esqué, A.-G.; Varala, R.; González-Bello, C.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2029-2031.
- (2) Churro, C.; Alverca, E.; Sam-Bento, F.; Paulino, S.; Figueira, V. C.; Bento, A. J.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Calado, A. J.; Pereira, P., *Hydrobiologia* **2010**, 649, 195-206.
- (3) Churro, C.; Alverca, E.; Sam-Bento, F.; Paulino, S.; Figueira, V.B.C.; Bento, A.J.; Prabhakar, S.; Lobo, A.M.; Calado, A.J.; Pereira, P., *J. Appl. Phycol.* **2009**, 21, 429-442.
- (4) Figueira, V. B. C.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M., *Arkivoc* **2005**, xiv, 14-19.